Aus der Abteilung für Kieferchirurgie und
plastische Gesichtschirurgie im Universitätsklinikum Steglitz
Leiter: Professor Dr. Dr. R. Stellmach
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie des Fachbereichs Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Prophylaxe von 6-Aminonicotinamid-induzierten Gaumenspalten bei der Ratte

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde am
Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Wolfgang Sattler
aus Marl

1985

Aus der Abteilung für Kieferchirurgie und plastische
Gesichtschirurgie im Universitätsklinikum Steglitz
Leiter: Professor Dr. Dr. R. Stellmach
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie des Fachbereichs Zahn-, Mund-
und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Prophylaxe von 6-Aminonicotinamid-induzierten Gaumenspalten bei der Ratte

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnarzt Wolfgang Sattler
aus Marl

Referent : Prof. Dr. Dr. med. R. Stellmach
Korreferent : Prof. Dr. E. Holtgrave

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24.06.1985

In Dankbarkeit meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0090

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1	Einleitung	7
2	Allgemeiner Teil	13
2.1	Die Gaumenentwicklung beim Menschen	13
2.2	Der Entwicklungsablauf bei der Ratte	20
2.3	Chemisch induzierte Gaumenspalten	23
3	Spezieller Teil	28
3.1	Material und Methoden	28
3.2	Untersuchungsergebnisse	37
3.2.1	Ergebnisse des Vorversuchs	37
3.2.2	Ergebnisse des Hauptversuchs	40
4	Diskussion	57
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis	67
7	Lebenslauf	88

1 EINLEITUNG

Spaltbildungen des Kiefer- und Gesichtsbereichs können isoliert, d.h. ohne andere Fehlbildungen bei sonst regelrecht entwickelten Individuen auftreten. Sie gehören zu den häufigsten angeborenen Mißbildungen des Menschen mit einer Frequenz je nach ethnischer Gruppe von 1:500 bis 1:700. Da trotz zahlreicher Untersuchungen die Ätiologie, Morphologie und Morphogenese nicht entgültig geklärt ist, bleibt das teratogenetische Tierexperiment Grundvoraussetzung, um die Ursache und Entstehung dieser Mißbildungsformen zu erforschen und hinsichtlich klinischer Fragestellungen zur Klärung beizutragen.

Was die Lokalisation der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten und ihre Ausprägungsgrade beim einzelnen Behafteten anbelangt, so gibt es manigfaltige Variationen. Nach einer Klassifizierung von KERNAHAN (73-1958) werden die Lippen-, Kiefer- und/oder Gaumenspalten in acht Gruppen eingeteilt:

1. Einseitige Lippenspalte, partiell oder total
2. Einseitige Lippen- Kieferspalte
3. Doppelseitige Lippen- Kieferspalte
4. Isolierte Velumspalte
5. Isolierte Gaumenspalte
6. Lippen- Kieferspalte (partiell oder total) mit isolierter G- oder V-Spalte
7. Einseitige Lippen- Kiefer- Gaumenspalte (Totalspalte)
8. Doppelseitige Lippen- Kiefer- Gaumenspalte

Pathogenetisch unterscheiden sich beide Spaltformen, isolierte Gaumenspalte und Lippen- Kieferspalte mit und ohne Gaumenbeteiligung, voneinander (SCHULZE,121-1982). FOGH-ANDERSEN (37-1971) sieht auch hinsichtlich der Entstehung einen grundsätzlichen Unterschied.

Er fand einerseits einen größeren Anteil des männlichen Geschlechts bei den Lippen- Kiefer- Gaumenspalten, andererseits einen größeren Anteil an isolierten Gaumenspalten beim weiblichen Geschlecht. Darüber hinaus konnten bei den Lippen- Kiefer- Gaumenspalten in einer relativ großen Zahl von Fällen heriditäre Dispositionen nachgewiesen werden. Bei den isolierten Spaltbildungen des Gaumens war die genetische Belastung hingegen nur gering.

SCHLOTE stellte in einem seiner teratologischen Tierexperimente fest:
Bei Lippen- Kiefer- Gaumenspalten handelt es sich um die Vergesellschaftung von zwei jeweils typischen Mißbildungssymptomen, die sowohl unterschiedliche kritische Phasen für ihre Induktion, als auch unterschiedliche Manifestationszeiten im Zuge der auf die Störung folgenden Entwicklung aufweisen (SCHLOTE,113-1974).

Als sicher gilt, daß Erbfaktoren eine Rolle spielen, wobei in der Literatur folgende differenzierte Angaben zu finden sind:
BIRKENFELD (9-1927) spricht von 20% heriditärer Belastung, SANDERS (111-1934) gibt eine sehr hohe Prozentzahl von 44,6% an; BEDER et.al. (6-1956) weisen 23% nach, während GABKA (42-1958,41-1964) zu der Überzeugung kommt, daß 15,1% auf familiäre Mißbildungen zurückzuführen sind. Diese Prozentzahl bezeichnet er als 'Index der bewußten Erblichkeit', wobei er dieser Zahl noch die unbewußt erblichen Formveränderungen hinzufügt und somit auf eine heriditäre Belastung von 22 - 25% kommt. Diese Zahl deckt sich mit den angegebenen 25% von STREAU und PEER (130-1956).
FOGH-ANDERSEN (36-1942) nimmt aufgrund seiner Untersuchungen eine Heridität von 30% an.

GABKA (43-1955,41-1964,44-1954) gibt in folgender Tabelle über die Möglichkeiten der Entstehung von Mißbildungen auf der grundsätzlichen Einteilung von GREBE (55-1954) eine Aufstellung (Tabelle 1).

Tabelle 1 Aufstellung über die Möglichkeiten der Entstehung von Mißbildungen im Kiefer-Gesichts-Bereich

I.	Heridität	122 = 15,60%
1.	Heridität	113 = 14,40%
2.	kombiniert mit dysplastischen Momenten	2 = 0,25%
3.	kombiniert mit Phänokopien (außer Toxoplasmose)	2 = 0,25%
4.	kombiniert mit positivem Serofarbtest	5 = 0,704
II.	Dysplastische Momente	92 = 11,80%
1.	Ovarielle Insuffizienz	8 = 1,00%
2.	Entbindungsalter über 40 Jahre	52 = 6,70%
3.	Klimax	4 = 0,50%
4.	Zwillingsschwangerschaften	10 = 1,30%
5.	Häufung von Fehlgeburten	15 = 1,90%
6.	RH - Faktor und sonstiges (schwere Petroflexio usw.)	3 = 0,40%
III.	Phänokopien	236 = 30,30%
1.	Berufsgase	3 = 0,40%
2.	Toxoplasmose (pos. Sero-Farbtest)	92 = 11,70%
3.	Sauerstoffmangel (akuter)	3 = 0,40%
4.	Regelblutung inter grav.	40 = 5,10%
5.	Abortus imminens	13 = 1,70%
6.	Traumen	29 = 3,70%
7.	Abtreibungsversuche a) mechan.	9 = 1,20%
	b) chemisch	14 = 1,80%
8.	Chemische Antikonz.	12 = 1,60%
9.	Strahlenschäden	2 = 0,25%
10.	Hormone	9 = 1,20%
11.	Embryopathien	3 = 0,40%
12.	Mangelernährung	5 = 0,70%
13.	Familiäre Diabetes	2 = 0,25%

IV.	Physisches Trauma	149 = 19,10%
	1. Zur richtigen Zeit mit Grund	35 = 4,50%
	2. Zur falschen Zeit ohne Grund	13 = 1,70%
	3. Allgmeiner Schreck	85 = 10,90%
	4. Verwünschung	2 = 0,25%
	5. Bombenangriffe	14 = 1,80%
V.	Ohne Anhalt	181 = 23,20%

Als Ursache für die Entstehung von Spaltbildungen im Kiefer-Gesichtsbereich werden heute sowohl endogene als auch exogene Faktoren angesehen. Beide Spaltformen (G-Spalten und LK/± G-Spalten) lassen sich ätiologisch nicht auf ein einzelnes Gen, sondern nur auf die additive Wirkung einer großen Anzahl von Genen zurückführen. Diese Kombination verschiedenster Erbanlagen wird als additive Polygenie bezeichnet und bildet die konstitutionelle Grundlage für die Spaltbildung (CARTER,13-1965;SCHMID,114-1975).

Auf diese Genkonstellation muß sich erst ein exogener Reiz, gewissermaßen als Manifestationsauslöser setzen, um eine phänotypisch nachweisbare Lippen- Kiefer- Gaumenspalte erscheinen zu lassen (GABKA,JÖRGENSEN,47-1973;FOGH-ANDERSEN 38-1967).

Das Zusammenspiel dieser beiden Faktoren, 'Erbe'und 'Umwelt', wird als additive Polygenie mit Schwellenwerteffekt, oder als multifaktorielles System bezeichnet (JÖRGENSEN,70-1967). Damit ist nicht gesagt, daß nicht Exogenie alleine oder heterozygote Genwirkung zu Spaltbildungen führen kann. Das heißt, daß auch monogene Spalttypen möglich sind.

Ursächlich dafür soll ein dominantes Gen sein, welches durch seine di- bzw. triphäre Wirkung Lippen- Kiefer-Gaumenspalten, isolierte Gaumenspalten und regelmäßig Unterlippenfisteln bildet (SCHULZE,121-1982).

In der Regel treten Spaltbildungen im Kiefer- Gesichtsbereich als alleiniges Symptom auf (WESTERMANN,142-1981, DIEWERT/PRATT,28-1979). Einige Autoren haben im Rahmen ihrer Untersuchungen jedoch auch gegenteilige Meinungen entwickelt. So stellte FARKAS (34-1973) bei allen von ihm untersuchten 145 Spaltpatienten fest, daß die Ohrmuscheln deutlich tiefer und näher am Kopf mit einer größeren Neigung der Ohrlängsachse zur Profillinie des Gesichts saßen. Obwohl kein Kausalzusammenhang zwischen Spaltbildungen und Ohrmuschelanomalien besteht, treten beide Symptome häufig miteinander auf (LANGE,93-1966).

Beim Pierre - Robin - Syndrom, einer Symptomtrias aus Mikrogenie, Glossoptose und medianer Gaumenspalte, ist das morphologische Bild der Gaumenspalte in vielen Fällen anders als bei üblichen Gaumenspalten (STELLMACH,129-1967).

Daß auch Alkohol bei exessivem Abusus zu Gaumenspalten im Rahmen des embryopathischen Alkoholismussyndroms führen kann, wiesen LEIBER/OLBRICH (95-1976) und JOHNS/SMITH et.al. (69-1973) nach. Sie zeigen hier ebenso eine Vergesellschaftung von Gaumenspalten und Unterkieferentwicklungsstörungen auf, wie sie beim Oligohydramnion festzustellen ist.

Von einzelnen Arbeitsgruppen wird seit längerem versucht, eine Spaltprävention zu erreichen (PEER,104-1958,GABKA, 45-1975,REZNIK et.al. 109-1977,SCHUBERT,117-1972,118-1977, NEUMANN,102-1982,V.KREYBIG et.al.79-1978,88-1976), wobei die genannten Autoren empirische Erfolge angeben, die momentan jedoch noch nicht ausreichend genug durch kontrollierte Studien unterstützt werden.

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen bei Ratten Aufschluß über folgende Fragen zu erhalten:

a) Kommt es beim Einsatz von deproteinisiertem Hämoderivat (Actihaemyl ^{R}) zur Gaumenspaltverhinderung bzw. -verminderung?

b) Kommt es bei der Verwendung von Thiamin (Vitamin B1) zur Verhinderung oder zur Verminderung von Gaumenspalten?

c) Kann auch durch Injektion einer gleichen Menge NaCl eine Reduzierung der Gaumenspalthäufigkeit erreicht werden?

2 ALLGEMEINER TEIL

2.1 Die Gaumenentwicklung beim Menschen

Die Entstehung von Lippen- und Gaumenspalten, ebenso wie aller übrigen Spalten im Kiefer- Gesichtsbereich, ist abhängig von der Gesichtsentwicklung des menschlichen Embryos.

Die Entstehung des primären Gaumens:
Die ersten Anlagen für die Gesichtsstrukturen sind um die ektodermale Mundbucht (Stomadeum) angeordent (LANGMANN,94-1977). Die flache Mundbucht,vom Stirnwulst oben und zwei paarigen Ober- und Unterkieferwülsten seitlich begrenzt, vertieft sich am Ende des ersten Entwicklungsmonats durch auffällige Veränderungen im Bereich des Stirnwulstes. Durch die Verdickung des Oberflächenektoderms auf beiden Seiten dieses Stirnwulstes entsteht die Riechplakode. Der Ort ihrer Entstehung liegt im Einstrahlungsgebiet eines Mesenchymstranges, der zwischen Augenblase und Vorderhirn liegt. Der Strang behindert dort, wo er in die Haut einstrahlt, deren Flächenwachstum, was regelmäßig zu Epithelverdickungen , hier in Form der Riechplakode, führt (BLECHSCHMIDT,10-1982).

In der 5. Embryonalwoche wird die Riechplakode von zwei schnellwachsenden Leisten, dem lateralen und medialen Nasenwulst, umgeben, während die Riechplakode selbst den Boden einer Einsenkung, die Riechgrube bildet.

Beim Fortschreiten der Entwicklung werden die Gesichtswülste höher und nähern sich einander. In den epithelialen Verschmelzungszonen vereinigen sich zuerst der mediale Nasenwulst und der Oberkieferwulst und später dann medialer und lateraler Nasenwulst unter Bildung einer Epithelmauer.

Diese führt vom Boden der primären Naenhöhle zum Dach der primären Mundhöhle und wird bald durch Mesenchymersatz aufgelöst, so daß zunächst im vorderen Anteil der primitive Gaumen entsteht.

Am hinteren Anteil bleibt für kurze Zeit ein nicht von Bindegewebe durchwachsener Teil zurück, der das Ende der primären Nase bildet. Erst nach dem Einriß des aus der bucconasalen Membran entstandenen Rohres stehen Riechschläuche und primäre Mundhöhle in offener Verbindung, so daß mit der äußeren Nasenöffnung ein Eingang und mit den primitiven Choanen ein Ausgang in die Mundhöhle entstanden ist.

Mit dem Öffnen dieser Membran ist die Bildung des primären Gaumens abgeschlossen, auf dem sich alsbald ein Wulst erhebt, der durch die Anlage der Oberlippe den Gaumen in einen Gesichts- und einen Mundhöhlenanteil scheidet.

Die Entwicklung des sekundären Gaumens:

Ein gemeinsamer Nasen- und Mundraum, der teils von der Zunge teils vom Nasenknorpel aufgefüllt wird, liegt noch bis zum Ende der 7. Embryonalwoche vor. Er wird getrennt durch die processus palatini, zwei simsähnlichen Fortsätzen des unteren Abschnittes der Oberkieferwülste, die sich vorzuschieben beginnen und so den Nasenraum von der Mundhöhle trennen. Dieses Wachstum der Gaumenplatten ist zuerst nach kaudal gerichtet, doch während die Zunge den Nasenrachenraum verläßt (8. Embryonalwoche), erfolgt die Aufrichtung in die Horizontale, wobei dieses nicht gleichzeitig sondern nacheinander abläuft.
Erst nach der Verbindung der beiden Gaumenplatten in der Medianlinie erfolgt die Verwachsung des sekundären Gaumens mit der Nasenscheidewand, die stets vorn in Höhe der primären Choanen beginnt. Die Verwachsung schreitet von vorn nach hinten fort, bis auch die Uvula vereinigt ist, was jedoch nicht vollständig vor der Geburt geschehen muß (WALDEYER, 136-1975).

Die morphologischen Abläufe, welche zur Spaltbildung führen sind umstritten und in letzter Konsequenz in Detailfragen auch heute noch unbekannt. HIS (62-1901) ging davon aus, daß die Entwicklung des Gesichtes durch das Zusammenfließen einzelner Fortsätze erfolgte.
Äußere und innere Faktoren sollten den Verschluß einer solchen primär angelegten Spalte zwischen den verschiedenen Gesichtsfortsätzen im Sinne einer Hemmungsmißbildung verhindern (HIS,63-1938).

HOCHSTETTER (64-1891,65-1892.66-1953) zeigte auf, daß bei der Spaltbildung Gesichtsfortsätze in keiner Entwicklungsphase gebildet werden und so zwar eine Aneinanderlagerung der Epithelien zu einer Epithelmauer stattfindet, doch im weiteren die bindegewebige Durchwachsung teilweise oder ganz mißlingt, so daß es zu einer partiellen oder totalen Trennung des Epithels kommt.

FLEISCHMANN (35-1937) ergänzte,indem er feststellte, daß eine Spaltbildung das Resultat einer zu lange bestehenden Epithelmauer darstelle, die im Spaltfalle ein Durchbrechen des Mesoderms verhindere und damit die Nivellierung der Grenzen unmöglich mache.

Die auf der Persistenz der Epithelmauer bestehende Theorie wurde später hauptsächlich von VEAU (135-1938) untermauert und von TÖNDURY (131-1955) ergänzt:[1]

1 Die im Folgenden als Zitat wiedergegebenen Begriffe werden in unserem heutigen Sprachgebrauch nicht mehr verwendet. Als 'Hasenscharte' bezeichnete TÖNDURY eine seitliche Spaltung der Oberlippe, die mit Spalten des Mundhöhlendaches kombiniert sein kann. Eine 'einfache Hasenscharte' ist eine isolierte Spalte der Oberlippe; war die Lippenspalte mit einer Spalte des Kieferbogens kombiniert, sprach man von einer 'vollständigen Hasenscharte'. Gewebige Verbindungen zwischen den beiden Spalträndern wurden als 'Hasenscharten mit einer Weichteilbrücke' bezeichnet. Eine 'Hasenscharte' kann mit einer Gaumenspalte kombiniert sein. Doppelseitige LKG-Spalten nannte man 'Wolfsrachen'.

1. Eine'vollständige Hasenscharte' entsteht dann, wenn die epitheliale Verschmelzung der die Nasentasche umgrenzenden Wülste unterbleibt. Eine 'vollständige Hasenscharte' ist also eine primäre Spaltbildung des embryonalen Gesichtes, bedingt durch mangelhaftes Wachstum des lateralen Nasenwulstes.
2. Eine 'einfache Hasenscharte' entwickelt sich dann, wenn der epitheliale Verschmelzungsprozeß frühzeitig zum Stillstand kommt, die Epithelmauer oral zu kurz geraten ist. Oberkiefer- und medialer Nasenwulst bleiben vorne in verschiedenen Ausmaßen getrennt.
3. 'Hasenscharten mit Brücken' beobachtet man dann, wenn die Epithelmauer mangelhaft angelegt wird und über die normale Zeit hinaus bestehen bleibt.

Auch über die Ursache der Aufrichtung der beiden Gaumenplatten zu horizontalen Gaumenfortsätzen besteht keine Klarheit.

WALKER unf FRASER (137-1956) sind der Auffassung, daß eine interne Kraft in den Gaumenfalten, aufgebaut durch elastische Fasern in einem entwickelten Netzwerk des Bindegewebes, diese aus der vertikalen in die horizontale Position umlagert. Dabei entwickeln die anterioren Anteile der Falten die Fähigkeit ihre Form zu ändern früher als die posterioren Anteile. Dennoch beginnen normalerweise die posterioren Anteile der Falten eher über die Zunge zu gleiten, obgleich sie weniger Potenz zur Bewegung besitzen als die anterioren. Verlaufen die Lageveränderungen des Faltengewebes von posterior nach anterior nicht zeitgleich, so kommt es erst zur Kontaktaufnahme und späteren Vereinigung, wenn beide Falten horizontal liegen. Dies wird durch COLEMANN (21-1965) ergänzt, der die Aufrichtung der Gaumenplatten in zwei Phasen

sieht: rostral durch die Initialdrehung (Drehungskonzept) und kaudal durch eine horizontale Aussprossung aus dem medialen Anteil jeder Gaumenfalte (Umlagerungsmechanismus).

Andere Autoren wie CARSTEN (14-1959), GIBBINS (49-1962) und HAWARD (56-1963) erbrachten histologische Daten, die vermuten lassen, daß saure Mucopolysaccharide der mesenchymalen Grundsubstanz der Falten die Quelle der internen Kraft sind.

Es konnte gezeigt werden, daß im Gebiet der hängenden Gaumenfalten vor der Umlagerung zum sekundären Gaumen an der maxillaren Seite eine Mesenchymverdickung liegt, die nach der Umlagerung verschwunden ist. An dieser Stelle finden sich auch Schiff-positive Substanzen und eine deutliche Metachromasie als Ausdruck einer Anhäufung hochpolymerer, saurer Mucopolysaccharide. Die sauren Mucopolysaccharide auf der lateralen Seite der Falten werden depolymerisiert. Das führt zu einer stärkeren Quellung und Wasseransammlung auf der lateralen Seite, während auf der medialen keine Quellungsvorgänge vorsichgehen. Dadurch kommt eine Aufwärtsbewegung der Gaumenfalten bis zum Gaumenschluß zustande. Die Ursache für die Mucopolysaccharidveränderung und damit für den Gaumenschluß liegt wahrscheinlich in der verschiedenen Produktion der Gewebshyaluronidase in bestimmten Teilen der Gaumenfalten (CARSTEN,14-1959).

Die Lösung für die Entstehung von Spaltformen sahen CHAUDRY und Siar (20-1967) in der verminderten Proliferation der Fibroblasten und der damit verbundenen Hemmung des Bindegewebes.

Auch Theorien, daß das Wachstum und die Protrusionsbewegung der Mandibula und die damit verbundene Zungenposition Grundvoraussetzung für einen normalen Gaumenschluß sind, gaben Anstoß zu einer Reihe von Überlegungen.

So stellte HIS (62-1901) eine Hypothese auf, wonach zuerst der eine und dann der andere Gaumenfortsatz als Ganzes in die Horizontale umgeklappt wird und zwar infolge einer durch aktive Muskelkontraktion hervorgerufenen Senkung und Bewegung des Unterkiefers. Dabei soll sich die Zunge zuerst unter die eine, dann unter die andere Gaumenplatte zurückziehen, die gleichzeitig aus der Horizontalen in die Vertikale umgeklappt wird.

JELINEK und PETERKA (67-1977) gehen davon aus, daß sich die Gaumenplatten während der Horizontalisation in einen vorbereiteten Raum bewegen, der dadurch entsteht, daß das Wachstum des Unterkiefers in dieser Phase verstärkt wird. Diese Beobachtung, daß die normale Unterkieferentwicklung eine zentrale Bedeutung für die Bildung des sekundären Gaumens hat, wurde auch von SEEGMILLER und FRASER (115-1977) gemacht. Sie wiesen ebenso wie DIEWERT und PRATT (28-1979) in der Phase des normalen Gaumenschlusses ein stärkeres Wachstum des Meckelschen Knorpels und damit des Unterkiefers nach.
Die Untersuchungen von WESTERMANN und MERKER (139-1982) bezüglich des Einflusses der Unterkieferentwicklung auf die Entstehung von Gaumenspalten zeigen eine signifikante Verkürzung des Meckelschen Knorpels bei der gleichzeitigen Persistenz von Gaumenspalten.
Schon früher stellte WESTERMANN (142-1981) an Rattenembryonen, denen am Tag 12 der Schwangerschaft 20mg/kg 6-Mercaptopurin appiliziert wurde, signifikante Größenunterschiede der einzelnen Unterkieferanteile wie Meckelscher Knorpel, Sekundärknorpel und Knochen gegenüber den Kontrollen fest.

Dem Epithel und seiner Beschaffenheit wird nicht bei der Aufrichtung der Gaumenplatten selbst sondern an den Kontaktstellen der epithelialen Fusion der Gaumenfortsätze eine entscheidene Rolle zugeschrieben (SMILEY und KOCH, 126-1971) .

Das Epithel der unvereinigten Fortsätze ist zweischichtig und zeigt die typischen Merkmale unreifer Zellen mit vielen freien Ribosomen, wenig Membranorganellen im Cytoplasma und einer gerade sichtbaren Basalmembran.

Im Stadium der Epithelfusion sind die Bindegewebe durch zusammenhängende Epithelleisten getrennt. Während der Fusion wird das Epithel vierschichtig, die Basalmembran verdickt sich,und es bilden sich zwischen beiden Membranen Desmosomen aus (GREENE/KOCHHAR,54-1974).

Zur Bindegewebsfusion muß das Epithel dann aufgelöst werden , wobei es mesodermalen Zellen ermöglicht wird, sich über die Mittellinie zu bewegen.Diese epitheliale Auflösung beinhaltet die Bildung von Cytolysosomen. Die endgültige Destruktion der Zellen geschieht durch die Aktion von Makrophagen. Ursache des epithelialen Kontaktes soll ein Oberflächenfilm (surface coat) sein, der hauptsächlich aus Glykosaminoglykanen aufgebaut ist,und der sich mit Rutheniumrot elektronenmikroskopische nachweisen läßt (GREENE/KOCHHAR 54-1974, MERKER,98-1973).
Die Ausbildung des Oberflächenfilms wird als Ausdruck der Differenzierung des Epithels im Sinne seiner Fusionsfähigkeit angesehen und hat während der zunächst reinen epithelialen Fusion der Gaumenfortsätze eine adhäsive Funktion (SALLAND,112-1982). Nach der Fusion wird der Oberflächenbelag wieder abgestoßen (SOUCHON,127-1975).

Als Folge von teratogenen Reizen kann der surface coat Veränderungen aufweisen, was darauf hindeutet, daß seine Beeinflussung im direkten Zusammenhang mit der Entstehung von Gaumenspalten gesehen werden kann.

2.2 Der Entwicklungsablauf bei der Ratte

Obwohl tierexperimentelle Befunde nicht einfach auf den Menschen zu übertragen sind, ist der Tierversuch ein unentbehrliches Mittel, um Einblicke in die Ätiologie und Pathogenese von Mißbildungen zu bekommen.

Dabei ist die Kenntnis des normalen Wachstums Grundvoraussetzung, um im Rahmen teratologischer Untersuchungen pathologische Abweichungen erkennen zu können. Deshalb soll an dieser Stelle nochmals auf die normale Entwicklung der Ratte eingegangen werden.

Während der 21 Tage dauernden vorgeburtlichen Entwicklung der Laboratoriumsratte unterscheidet man die Frühentwicklung (Tag 0 - 11), die embryonale Entwicklungsphase (Tag 11 - 13), die frühe Fetalphase (Tag 14 - 15) und die späte Fetalphase (Tag 16 - 21). Anschließend folgen, da die Ratte Nesthocker ist, weitere 20 Tage Laktationszeit, bis das Jungtier lebenstüchtig wird und sich selbst ernähren kann.

Frühentwicklung:

Die Frühentwicklung erstreckt sich von der Befruchtung bis zum Nabelanschluß und dauert bei der Ratte 11 Tage. Durch die Furchungsmitosen der Zygote entsteht die Morula, deren Zellen sich zunehmend spezialisieren. Durch den ersten Differenzierungsvorgang der Blastogenese bildet sich der Blastozyt, der dann in der weiteren Entwicklung über das Trophoblastenstadium zum Embryoblasten reift.
Der Embryoblast bildet die Entozytenscheibe, und mit der Ausbildung der Primitivrinne setzt die Entstehung der Primitivorgane ein (HACKENBERGER/V.KREYBIG,57-1965; REEVE/PORTER/LEFKOWITZ,108-1966;V.KREYBIG,83-1970,82-1966).

Embryonale Entwicklungsphase:

In dieser Zeit erreichen die Primitivorgane den Höhepunkt ihrer Entwicklung und bereiten sich zur Ausdifferenzierung vor. Charakteristisch ist die Entstehung der Extremitätenknospen, die Ausbildung der Karpollia in den vorderen Extremitäten und die Differenzierung in distale und proximale Extremitätenregionen.
Am Tag 11, unmittelbar nach der ventralen Krümmung, bildet sich das Prosencephalon aus. Am Tag 12 entstehen zuerst Riechplakode, dann Riechgrube. Im Stadium des 13. Tages bilden die Maxillar-, Medianasal- und Mandibularfortsätze die seitliche und anteriore Begrenzung der naso-oralen Höhle. Rostral werden die Gaumenfortsätze durch einen dünnen Auswuchs der medialen Oberfläche des Maxillarfortsatzes dargestellt.
Caudal ist der gleiche Ausläufer stärker ausgeprägt und flankiert den lateralen Ansatz der sich entwickelnden Zunge (V.KREYBIG,75-1965;81-1965; COLEMANN,21-1965).

Frühe fetale Entwicklungsphase:

In dieser Phase streckt sich der Rumpf des Embryos; Gesichtsregion, Rumpf und Extremitäten differenzieren sich, und das Knorpelmodell des Skeletts wird angelegt.

Am Tag 14 ist die naso-orale Höhle in ihrer Form rechteckig, rostral begrenzt durch den primären Gaumenfortsatz, caudal offen, während die lateralen Wände gebildet durch die hinabreichenden Gaumenfortsätze rostral nach ventromedial gerichtet sind und in der Caudalregion sich ventral an jeder Seite der Zunge ausstrecken.
Am Tag 15 sind die lateralen Gaumenfortsätze in ihren posterioren Segmenten aufeinander zugewachsen. Die rechteckige Zone ist schmaler geworden, mit einer Zusammenziehung im anterioren Anteil.

Eine Vermehrung von Mesenchym erscheint zwischen den Anlagen der lateralen Nasenknorpel und dem Nervus maxillaris. Caudal zeigt jeder Gaumenfortsatz eine Falte, die von der medialen Oberfläche aufsteigt und weiter mit der vermehrten Bildung von Mesenchym zwischen dem dorsalen Teil, der seitlichen Wand, der naso-oralen Höhle und dem Ganglion Sphenopalatinum einhergeht (V.KREYBIG,81-1965,84-1975; V.KREYBIG/SCHMIDT,80-1966).

Späte fetale Entwicklungsphase:

Dieses Stadium beginnt mit der Kalkablagerung im Knorpel und endet in der darauffolgenden Organ- und Skelettreifung bis zur Geburt.
Am Tag 16 nehmen die lateralen Gaumenfortsätze rostral eine horizontale Lage ein, während sie caudal noch durch einen Spalt unterschiedlicher Breite getrennt sein können. Der Gaumenschluß erfolgt nach der Mitte des rostralen Drittels und schreitet dann gleichermaßen nach rostral und caudal fort, bis eine vollständige Vereinigung vorliegt.

Am Tag 17 haben sich die Gaumenfalten in der Medianlinie getroffen, und die Trennung von Nasen- und Mundhöhle ist damit vollständig. Auch caudal ist die Verschmelzung der Gaumenfalten beendet, und das Epithel der oralen Fläche nimmt eine geschichtete, plattige Form an.

Die Charakteristika des normalen Gaumens zwischen dem 18. und 21. Tag sind im wesentlichen gleich denen des 17. Tages. Rostral hat eine vollständige Verschmelzung der Gaumenfalten mit dem Nasalseptum stattgefunden, caudal trennt der vollständige Gaumen die Mundhöhle vom Nasopharyngealraum (SCHMITZ/BUSCH/V.KREYBIG,122-1974; V.KREYBIG,77-1967).

2.3 Chemisch induzierte Gaumenspalten

Bestimmte Teratogene können, wenn sie zu entsprechenden Zeitpunkten appliziert werden, zum Zelluntergang und im weiteren Verlauf zu Anomalien im Wachstum führen (V.KREYBIG,76-1964; 77-1967). Die Wirkung eines Teratogens ist jedoch nicht bei jeder Tierart gleich (V.KREYBIG,84-1975).
Bei der Ratte können Gaumenspalten mit verschiedenen chemischen Substanzen zu verschiedenen Zeitpunkten in der Embryonal- und frühen Fetalphase hervorgerufen werden (V.KREYBIG,76-1964). Jedoch ist die teratogenetische Reaktionsbereitschaft während der Entwicklungsphasen nicht gleich (V.KREYBIG,74-1965). Dies beinhaltet, daß es bei der Induktion von Gaumenspalten eine phänokritische Periode (sensible Phase) gibt, die eine Tiergut-, Agens- und Dosisabhängigkeit zeigt(KRIENS,90-1973; JUSKO,71-1972).

Aus der Vielzahl der verschiedenen Stoffe und exogenen Reize, mit denen man bei kleinen Laboratoriumstieren Gaumenspalten erzeugen kann, seien folgende herausgegriffen:

Chemische Agentien:

Sie gehören heute, nachdem BAXTER und FRASER (5-1950) die Möglichkeit eröffneten, mit Corticosteroiden Gaumenspalten zu erzeugen, zu den meist benutzten Teratogenen im Tierversuch. Neben dem vielzitierten natürlichen NNR-Hormon Cortison und dem synthetischen Glucocorticoid Dexamethason (BIDDLE/FRASER,7-1977;FAINSTAT,33-1954;FRASER/FAINSTAT,39-1951; TYAN/MILLER,132-1978;DOSTAL,et.al.,29-1970,30-1970; GREENE/KOCHHAR,53-1974,52-1973;JIRSOKOVA/VALKOVA, 68-1970) sowie dem Hydrocortison (DOSTAL et.al.,31-1971;SHAW/TRAVILL,125-1975;CHAUDRY/SHAH, 19-1972;SPAIN et.al. 128-1975) werden zur Spaltbildung im Tierversuch hauptsächlich folgende chemische Substanzen eingesetzt:

- Lost Derivate (z.B. Cyclophosphamid)
  (GIBSON/BECKER,50-1968;BROCK/HOHORST,11-1963;
  V.KREYBIG,81-1965;SCHUBERT,118-1977)

- Nicotinamid - Antagonisten (z.B. 6-Aminonicotinamid)
  (TRASLER et.al.,133-1978;BARRACH,4-1973)

- Purin - Analoge (z.B. 6-Mercaptopurin/Azathioprin)
  (KURY et.al.,91-1968;ADHAMI/NOACK,2-1975;
  WESTERMANN,138-1979;HARTWIG,58-1977;SCHMITZ/
  BUSCH/V.KREYBIG,122-1972)

- Hydroxamsäuren (z.B. Acethydroxamsäure)
  (SCHLOTE,113-1964;V.KREYBIG,85-1976,86-1968;
  AZEROTH,3-1974)

- Substituierte Harnstoffe (z.B. N-Methyl-N-Nitrose-Harnstoff)
  (V.KREYBIG/SCHMIDT,80-1966,87-1967; SCHMITZ/
  BUSCH/V.KREYBIG,124-1973)

- Hydrazin - Derivate (z.B. 1-Methyl-1Formylhydrazin)
  (ABOU-TARA,1-1975;V.KREYBIG et.al. 78-1970)

- Antibiotika (z.B. Chloramphenicol / Hadacidin)
  (NEUMANN,100-1976,101-1981; FRITZ/HESS,
  40-1971, CHAUBE/MURPHY,18-1963)

Physikalische Agentien:

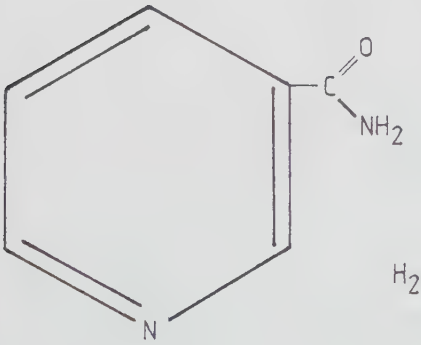
Die bedeutensten Vertreter dieser Gruppe sind die ionisierenden Strahlen (DEGE:HARDT/GRÜTER,25-1959;CALLAS/WALKER,15-1963; SCHUBERT,116-1969,117-1972;RITTER,110-1963).
Sie rufen dosisabhängig teratogene Effekte hervor, wobei z.B. bei der Maus am Tag 11,5 mit 300R, 80,25% Gaumenspalten entstehen können.

Sonstige Agentien:

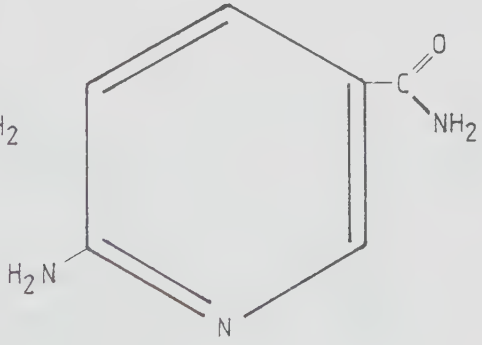
Hier sei noch erwähnt, daß Gaumenspalten durch Lärm und Hunger (PETERS/STRASSBURG,103-1968) wie auch durch Hyper- und Hypovitaminosen (Vitamin A und D) zu erzeugen sind (KALTER/WARKANY,72-1963).

Bei der Auswahl des Teratogens für den Prophylaxeversuch sollte eine Substanz gewählt werden, nach deren Applikation die Spaltbildung (hier Gaumenspalte und nicht LKG-Spalten) als möglichst alleiniges Symptom auftritt, ohne in einen Mißbildungskomplex im Sinne eines Syndroms eingebettet zu sein. Das entspricht am ehesten dann auch den Verhältnissen beim Menschen, wo Gaumenspalten in der Regel als Einzelsymptom auftreten. Diese Voraussetzung erfüllt das in der Gruppe der chemischen Agentien erwähnte Antivitamin 6-Aminonicotinamid (6'AN).

6-AN ist eine strukturanaloge Verbindung des Nicotinsäureamids.



NICOTINAMID



6 - AMINONICOTINAMID

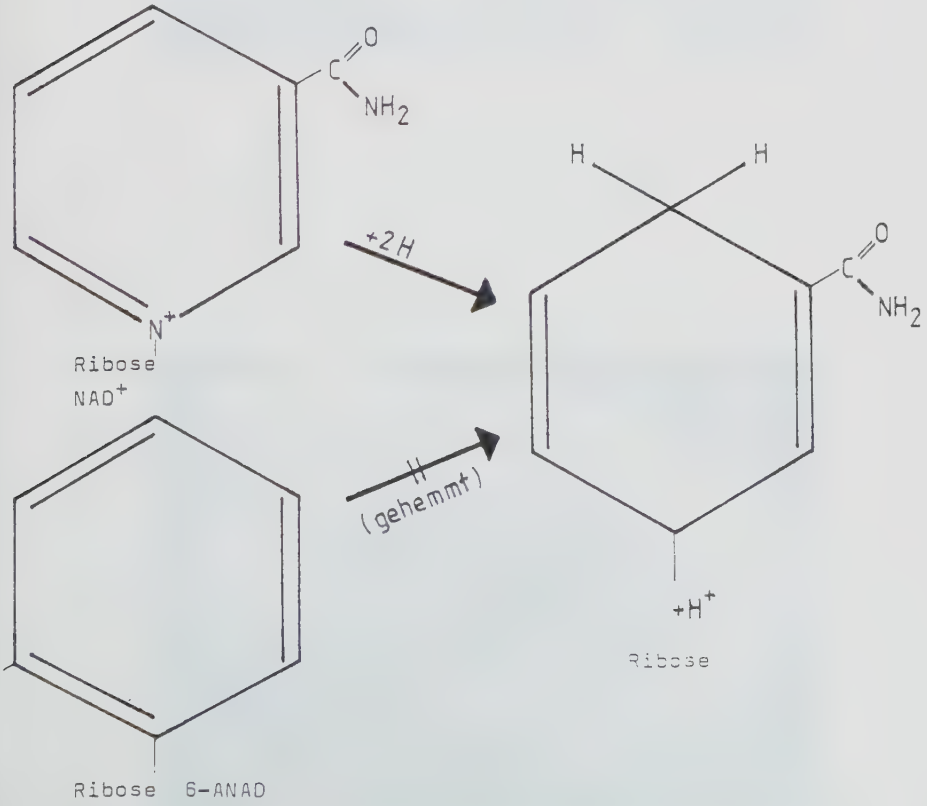
Mehrere Autoren haben das Auftreten von Gaumenspalten bei Mäuseembryonen nach Behandlung der Muttertiere mit 6-AN untersucht (PINSKY/FRASER,107-1960;GOLDSTEIN et.al.,51-1963). Dabei konnten unter Berücksichtigung der Dosis und der Phasenspezifität bei den Mäuseembryonen bis zu 100% Gaumenspalten erzeugt werden.
Auch bei Rattenembryonen ist es einigen Autoren gelungen, bis zu 100% Gaumenspalten hervorzurufen (CHAMBERLAIN,17-1966, 16-1975; DIEWERT,27-1979;TURBOW/CHAMBERLAIN, 134-1968). Wie bei allen teratogenen Substanzen, so zeigt auch 6-AN eine phasenspezifische Wirkung, deren Optimum, um bei einer Ratte 100% Gaumenspalten zu erzeugen, am Tag 15 liegt. MURPHY et.al. (99-1957) führten Untersuchungen durch, die bewiesen, daß sich je nach dem Zeitpunkt der Gabe während der Schwangerschaft, nach einer einmaligen 6-AN-Gabe eine unterschiedliche LD_{50}, die für die Rattenembryonen bei 8 - 15mg/kg lag, herauskristallisiert. Die überlebenden Feten zeigen neben den auftretenden Gaumenspalten nur leichte Skelettmißbildungen sowie geringe Größen- und Gewichtsabnahmen. In geringen Dosen von 5 - 10mg/kg beschreiben COPER/HERKEN (24-1963) und COPER et.al. (22-1971) Lähmungen der Skelettmuskulatur und eine Abnahme der Temperatur.

Die Korrelation zwischen der Erhöhung der Toxizität des 6-AN und der Umgebungstemperatur der Muttertiere zeigte BARRACH (4-1973) auf, wobei das Vergiftungsbild der Embryonen bei höherer Temperatur demjenigen entsprach, das bei einer höheren Dosis 6 - AN erreicht wird.

Nicotinsäure und das entsprechende Amid sind in ihrer Vitaminwirkung gleichwertig, da Nicotinsäure leicht in das Säureamid umgewandelt werden kann. Säugetiere und die Mehrzahl der Bakterien können die Nicotinsäure aus Tryptophan synthetisieren. Nicotinsäure und Nicotinsäureamid werden im Körper in die eigentlichen Wirkstoffe Nicotinamid - Adenindinucleotid (NAD) und Nicotinamid - Adenindinucleotidphosphat (NADP) überführt, die als Coenzyme zahlreicher Dehydrogenasen vor allem bei der

Glykolyse, beim Fettsäurestoffwechsel, im Zitronensäurezyklus und im Energiestoffwechsel eine lebenswichtige Rolle spielen.

Die biochemischen Prozesse, die der Teratogenität des 6-AN zugrunde liegen, sind weitgehend bekannt (BARRACH,4-1973). 6-AN wird in die Pyridinnucleotides des Säugetierorganismusses eingebaut. Das führt zur Entstehung der Derivate 6-AN-AD und 6-AN-ADP, die nicht zum Hydrogentransport befähigt sind und so eine Reihe von Hydrogenase-Reaktionen hemmen (DIETRICH et.al.,26-1958;BRUNNEMANN,12-1964;COPER/NEUBERT,23-1964). Besonders die 6-Phosphogenconatdehydrogenase wird durch diese Substanz gehemmt (HERKEN et.al.,60-1969). Außerdem scheint die ADP-Ribosylierung durch 6-AN blockiert zu werden, wodurch die Zelldifferenzierung beeinträchtigt wird (KRÖGER et.al.,91-1980).



3 SPEZIELLER TEIL

3.1 Material und Methoden

Zu den Versuchen wurden Wistarratten (Stamm SW 69) aus dem Tiermaterial des Institutes für Embryonalpharmakologie der Freien Universität verwendet. Die Tiere erhielten ad libitum Altromin R-Futterpellets und Leitungswasser; die Zucht selbst erfolgte bei 25° C Raumtemperatur und 50 - 60% Luftfeuchte.

Zur exakten Bestimmung der Befruchtung wurden die Tiere in einem veränderten Hell- Dunkel- Zyklus gehalten, die Lichtperiode dauerte von 12 Uhr mittags bis 4 Uhr morgens.

Zur Paarung wurde morgens zwischen 8 und 10 Uhr zu je drei Weibchen ein Männchen gesetzt. Danach wurden Vaginalabstriche vorgenommen, wobei es empirisch bei positivem Spermiennachweis bei über 80% der Weibchen zu einer Trächtigkeit kommt. Der Tag des positiven Spermiennachweises wurde als Tag 0 bezeichnet.(Abbildung 1 /2)
Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Gaumenregion eines Rattenfetus am Tag 21 mit und ohne Spalte.

Abbildung 1: Gaumenregion eines Rattenfetus am Tag 21 mit Gaumenspalte

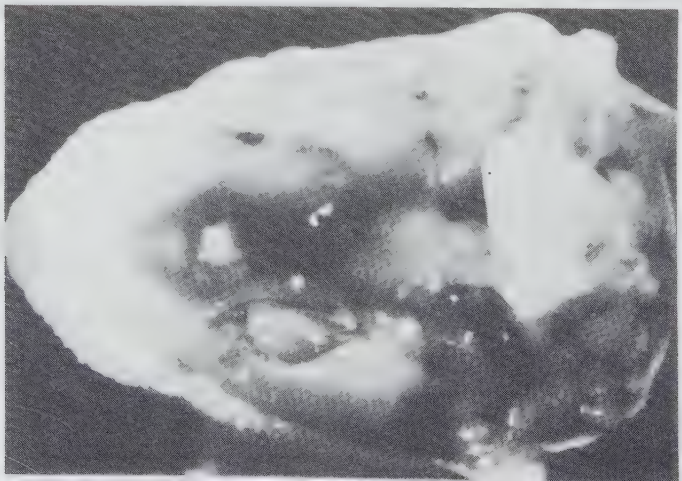
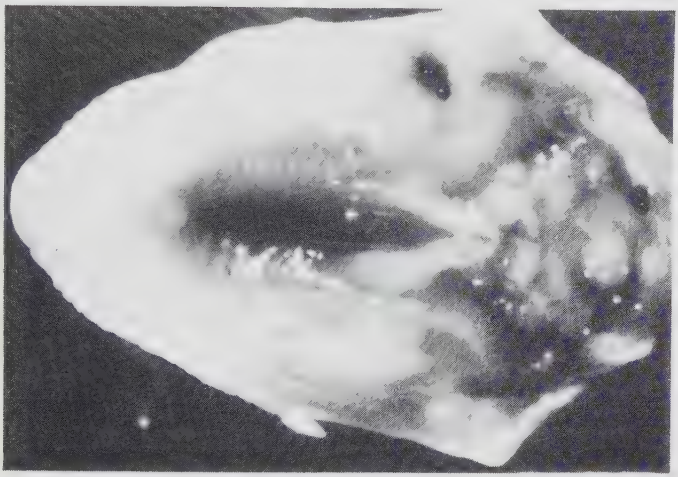


Abbildung 2: Gaumenregion eines Rattenfetus am Tag 21 ohne Gaumenspalte



Um die zur Spaltinduktion optimale Dosierung für 6-Aminonicotin-Amid zu ermitteln, wurde auf der Grundlage der von BARRACH (4-1973) vorgenommenen Untersuchungen in einem Vorversuch zunächst die Dosis-Wirkungs-Relation aufgestellt. Dabei wurden je zwei gravide Wistarratten mit unterschiedlicher Dosierung von 8mg, 9mg und 10mg 6-AN pro kg Körpergewicht am Tag 15 behandelt.

Zur Spaltinduktion wurde den Versuchstieren 9mg/kg KG 6-Aminonicotinamid am Tag 15 der Gestation intraperitoneal (i.p.) injiziert.
Zu den Prophylaxeversuchen wurden die schwangeren Ratten zusätzlich am Tag 13 bis zum Geburtstermin in verschiedenen Gruppen mit täglichen Injektionen von 2ml/kg KG deproteinisiertem Hämoderivat (Actihaemyl), 2ml/kg KG Thiamin und 2ml/kg KG NaCl behandelt.

Eine Übersicht der Applikationspunkte in den einzelnen Untersuchungsgruppen gibt Tabelle 2.

Tabelle 2

Übersicht der Applikationspunkte in den einzelnen Untersuchungsgruppen

Gruppe	Pränatalalter in Tagen 0	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1 - Kontrollgruppe													
2 - 6 -AN Gruppe							↑						
3 - 6 -AN Gruppe + deproteinisiertes Hämoderivat					↑	↑	⇑	↑	↑	↑	↑	↑	
4 - 6 -An Gruppe + Thiamin					↑	↑	⇑	↑	↑	↑	↑	↑	
5 - 6 -An Gruppe + NaCl					↑	↑	⇑	↑	↑	↑	↑	↑	

SECTIO

Per sectio wurden am Tag 21 p.c. die Feten den Muttertieren entnommen und das Skelettsystem mit einer Alizarinrot - Alzianblau - Doppelfärbung nach Aufhellung der Weichgewebe dargestellt (WESTERMANN/MERKER, 139-1982).

Dazu wurden die Embryonen nach der Sectio sofort in 10%igem mit Mg-Karbonat gepufferten Formol für zwei Tage fixiert. Anschließend wurden die Eingeweide entfernt und der Restfetus 12 Stunden in fließendem Leitungswasser, dann 2 Stunden in entionisiertem fließenden Wasser gewaschen. Zur Knorpelfärbung wurden die Präparate für 24 - 48 Stunden in eine Lösung aus 9mg Alzianblau, 60ml alsoluten Alkohol und 4ml Eisessig gelegt und danach 3 - 5 Tage mit absolutem Alkohol entwässert.

Bei der sich anschließenden Mazeration und Knochenfärbung wurden die Präparate für 2 Tage in eine Lösung aus 0,5%iger KOH und einigen Tropfen 0,1%igen Alizarinrot gegeben.

Die so aufgehellten und angefärbten Präparate wurden anschließend in eine Reihe Glycerinlösungen steigender Konzentration (25, 50, 75%) gelegt und bis zur Beurteilung in 100%igem Glycerin aufbewahrt.

Anhand dieser Präparate ist eine gute Beurteilung der mineralisierten (rote Anfärbung) und knorpeligen Anteile (blaue Anfärbung) des Schädelskeletts möglich (Abbildungen 3 - 6).

Aufhellungspräparat eines Kontrollfetus (Tag 21) von der Seite gesehen. Das blaue Knorpelskelett zeichnet sich deutlich vom roten Knochenskelett ab.(Abb. 3).

Abbildung 3:

Aufhellungspräparat eines mit 6-AN am Tag 15 behandelten Fetus von der Seite gesehen (Abb. 4).

Abbildung 4:

Aufhellungspräparate des Kopfbereiches von Rattenfeten gleichen Alters (Tag 21) von der Seite gesehen.

Abbildung 5:

Kontrolle

Abbildung 6:

6-AN, Tag 15

Nach Abpräparieren des Unterkiefers ist beim Blick von ventral auf die Schädelbasis mit Hilfe einer Stereolupe die Stellung der Gaumenfortsätze zu beurteilen.

Liegt eine Gaumenspalte vor, erkennt man zwischen den dann senkrecht gestellten Gaumenfortsätzen einen Zwischenraum, der normalerweise von den beiden waagerechten Fortsätzen verschlossen ist.

Aufhellungspräparat eines isolierten Schädels ohne Gaumenspalte (Kontrollfetus Tag 21) von kaudal gesehen. Der Unterkiefer ist entfernt (Abb. 7) .

Abbildung 7:

Aufhellungspräparat eines isolierten Schädels mit Gaumenspalte (6-AN, Tag 15) am Tag 21 von kaudal gesehen. Der Unterkiefer ist entfernt (Abb. 8).

Abbildung 8:

3.2 Untersuchungsergebnisse

3.2.1 Ergebnisse des Vorversuchs

Die Feten des Vorversuchs wurden am Tag 21 der Gestation, das heißt am Tag vor der natürlichen Geburt per sectio entnommen. Anschließend wurden die Fetalgewichte am Tag 21 bestimmt und die Feten auf Gaumenspalten untersucht. Die Ergebnisse dieser Voruntersuchung sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 3) zusammengefaßt.

Tabelle 3: Durchschnittliche Fetalgewichte nach Behandlung mit 8mg, 9mg, 10mg/kg KG 6-AN am Tag 15 bei der Ratte

Gr.A 8mg/kg KG 6-AN		Gr.B 9mg/kg KG 6-AN		Gr.C 10mg/kg KG 6-AN	
Muttertier		Muttertier		Muttertier	
I	II	I	II	I	II
3,97[x]	4,01[x]	3,30	2,98	3,07	3,01
3,86	3,97[x]	3,28	3,15	3,14	3,13
3,95[x]	3,95[x]	3,32	3,38	2,95	2,97
3,94[x]	3,78	3,29	3,45	2,89	2,88
3,91	3,79[x]	3,45	3,25	2,94	2,85
3,89	3,82[x]	3,45	3,18	2,88	2,89
3,87	3,81	3,38	3,20	2,92	2,87
3,93[x]	3,83[x]	3,27	2,95	3,00	2,90
3,95[x]	3,91	3,29	3,32	3,20	
		3,40	3,41		
			3,34		
			3,37		

x = ohne Gaumenspalte

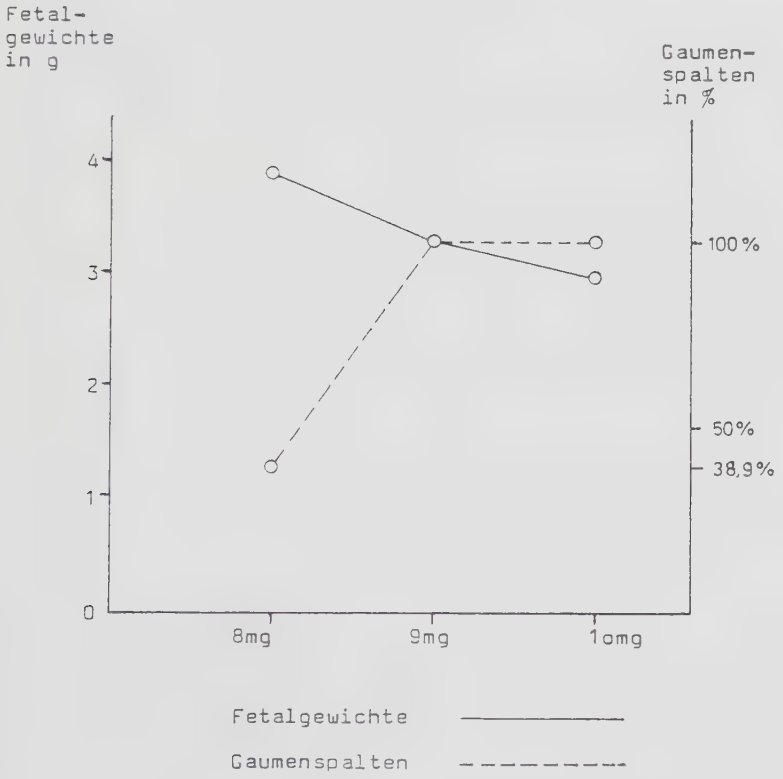
Aus der Tabelle wird ersichtlich, daß nur die Gruppe A, in der die Muttertiere mit 8mg/kg KG 6-AN behandelt wurden, spaltfreie Tiere hervorbringt. Dies wird verdeutlicht durch die nachfolgende Tabelle 4; sie zeigt die prozentuale Häufigkeit von Gaumenspalten in den Gruppen des Vorversuches am Tag 21 nach Behandlung mit unterschiedlichen Dosen 6-AN am Tag 15.

Tabelle 4: Häufigkeit von Gaumenspalten nach der Behandlung mit 8mg, 9mg, 10mg/kg KG am Tag 15 bei der Ratte.

Gr.A 8mg/kg KG 6-AN	Gr.B 9mg/kg KG 6-AN	Gr.C 10mg/kg KG 6-AN
7/18 = 38,9%	22/22 = 100%	17/17 = 100%

Mit der Dosierung von 9mg/kg KG 6-AN und 10mg/kg KG 6-AN wird eine 100%ige Spaltfrequenz erreicht, während unterhalb einer Dosierung von 9mg/kg KG 6-AN die Spaltfrequenz auf Werte unter 100% absinkt und bei einer Dosierung von 8mg/kg KG 6-AN bereits unter 40% liegt. Auffällig bleiben jedoch die unterschiedlichen Fetalgewichte der einzelnen Gruppen, die in einer Dosis-Wirkungskurve weiter verdeutlicht werden.

Abbildung 9 : Fetalgewichte am Tag 21, dargestellt in einer Dosis - Wirkungskurve.



Aus den Kurven der Abbildung geht hervor, daß mit steigender 6-AN Dosis ein Punkt erreicht wird, an dem das Maximun der Wirkung vorhanden ist. Wird diese maximale Wirkdosis überschritten, bleibt zwar die Wirkung mit 100% Gaumenspalten gleich, es werden aber andere unerwünschte Wirkungen, wie hier die Reduzierung der Fetalgewichte, weiter gesteigert.

3.2.2 Ergebnisse des Hauptversuches

Die Feten der Gruppen 1 - 5 wurden am Tag 21 den Muttertieren durch Schnittentbindung entnommen und vor der Knorpel-knochen-Färbung auf äußere Mißbildungen untersucht.
Es wurde festgestellt, daß die Feten der behandelten Muttertiere deutlich kleiner waren gegenüber der Kontrollgruppe, wobei in den behandelten Gruppen untereinander makroskopisch kaum Unterschiede deutlich wurden.

Um das Ausmaß der allgemeinen Retardierung genauer festzustellen, wurden die durchschnittlichen Gewichte der Feten pro Muttertier auf einer Analysewaage (Mettler) bis auf 1/1000g genau bestimmt.
Die Ergebnisse dieser Messungen sind in den folgenden Tabellen aufgeführt (Tabelle 5 - 9).

Tabelle 5: Gruppe 1 - Kontrollgruppe
Gewichte der Feten am Tag 21 in g

Muttertier Nr.	Feten	Durchschnittsgewicht (g)
1	11	4,680
2	10	4,438
3	7	4,956
4	9	4,888
5	11	5,030
6	10	4,962
7	8	4,918

Tabelle 6: Gruppe 2 - 6 -AN
Gewichte der Feten am Tag 21 in g

Muttertier Nr.	Feten	Durchschnittsgewicht (g)
1	10	3,343
2	12	3,248
3	11	3,465
4	9	3,203
5	10	3,473
6	7	3,407
7	11	3,164

Tabelle 7: Gruppe 3 - 6 - AN + deproteinisiertes Hämoderivat
Gewichte der Feten am Tag 21 in g

Muttertier Nr.	Feten	Durchschnittsgewicht (g)
1	9	3,208
2	9	3,263
3	11	3,283
4	11	3,361
5	9	3,262
6	11	3,321
7	9	3,318

Tabelle 8: Gruppe 4 - 6 - AN + Thiamin
Gewichte der Feten am Tag 21 in g

Muttertier Nr.	Feten	Durchschnittsgewicht (g)
1	7	2.979
2	13	3,355
3	11	3,335
4	12	3,496
5	12	3,491
6	11	3,504
7	11	3,538

Tabelle 9: Gruppe 5 - 6 -AN + NaCl
Gewichte der Feten am Tag 21 in g

Muttertier Nr.	Feten	Durchschnittsgewicht (g)
1	9	3,281
2	9	3,223
3	9	3,150
4	9	3,186
5	9	3,399
6	11	3,243

Der Vergleich der durchschnittlichen Fetalgewichte pro Muttertier in den einzelnen Gruppen zeigt, daß die Durchschnittswerte der nicht behandelten Kontrollgruppe gegenüber den Versuchsgruppen deutlich höher liegen.

Eine Übersicht der Durchschnittsgewichte der Feten aus den einzelnen Gruppen gibt Tabelle 11.

Tabelle 10: Durchschnittsgewichte der Feten am Tag 21 in g.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
Arithmet. Mittel	4,830	3,324	3,265	3,418	3,274
Standardabweichung	0,306	0,173	0,129	0,232	0,144
Median	4,870	3,320	3,250	3,460	3,290

Der Gewichtsvergleich macht im arithmetischen Mittel deutlich, daß die Fetalgewichte sämtlicher Versuchsgruppen im Schnitt um 1,510g niedriger liegen als in der Kontrolle. Das ist ein durchschnittlicher Gewichtsverlust aller Feten der Versuchsgruppen von 31,26% gegenüber den nicht behandelten Kontrolltieren.
Die Fetalgewichte der Gruppen 2 - 5 ergaben untereinander keine statistisch relevanten Differenzen.

In gleicher Weise wurden neben den Fetalgewichten auch die Plazenten gewogen und die durchschnittlichen Gewichte pro Muttertier errechnet. (Tabellen 11 - 15)

Tabelle 11: Gruppe 1 - Kontrollgruppe
Gewichte der Plazenten in g.

Muttertier Nr.	Feten	durchschnittl. Plazentengewicht (g)
1	11	0,322
2	10	0,312
3	7	0,326
4	9	0,327
5	11	0,326
6	10	0,321
7	8	0,329

Tabelle 12: Gruppe 2 - 6-AN
Gewichte der Plazenten in g.

Muttertier Nr.	Feten	durchschnittl. Plazentengewicht (g)
1	10	0,222
2	12	0,214
3	11	0,234
4	9	0,218
5	10	0,224
6	7	0,211
7	11	0,204

Tabelle 13: Gruppe 3 - 6-AN+deproteinisiertes Hämoderivat
Gewichte der Plazenten in g.

Muttertier Nr.	Feten	durchschnittl. Plazentengewicht (g)
1	9	0,216
2	9	0,212
3	11	0,213
4	11	0,217
5	9	0,210
6	11	0,222
7	9	0,223

Tabelle 14: Gruppe 4 - 6-AN + Thiamin
Gewichte der Plazenten in g.

Muttertier Nr.	Feten	durchschnittl. Plazentengewicht (g)
1	7	0,212
2	13	0,221
3	11	0,216
4	12	0,230
5	12	0,232
6	11	0,227
7	11	0,229

Tabelle 15: Gruppe 5 - 6-AN + NaCl

Gewichte der Plazenten in g.

Muttertier Nr.	Feten	durchschnittl. Plazentengewicht (g)
1	9	0,217
2	9	0,216
3	9	0,210
4	9	0,214
5	9	0,219
6	11	0,213

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Fetalgewichte kann beim Vergleich der durchschnittlichen Plazentengewichte festgestellt werden, daß auch hier die Versuchsgruppen ein geringeres Gewicht zeigten als die unbehandelte Kontrollgruppe.

Die Durchschnittsgewichte aller Plazenten wurden ebenso wie die Fetalgewichte im arithmetischen Mittel verglichen.

Tabelle 16: Durchschnittsgewichte aller Plazenten am Tag 21 in g.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
Arithmet. Mittel	0,321	0,221	0,214	0,212	0,215
Standardabweichung	0,153	0,009	0,007	0,519	0,005
Median	0,322	0,219	0,214	0,222	0,216

Es zeigt sich, daß die durchschnittlichen Plazentagewichte der Versuchsgruppen 2 - 5 im Vergleich zur Kontrollgruppe um 0,106g niedriger liegen. Das ist ein Gewichtsverlust von 32,87%, wobei wiederum auffällt, daß kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Versuchsgruppen untereinander besteht.

Aufgrund der vorgenommenen Gruppeneinteilung wurde nun die Anzahl der Muttertiere, der Feten und der Resorptionen tabellarisch aufgelistet.

Tabelle 17: Übersicht der Befunde der einzelnen Untersuchungsgruppen bei der Schnittentbindung.

	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5
Anzahl der Muttertiere	7	7	7	7	6
Anzahl der Feten	66	70	69	77	56
Anzahl der Resorptionen	/	4	2	4	/

Um durch die unterschiedliche Anzahl der Muttertiere einen exakten Vergleich der Gruppen untereinander zu bekommen, wurde der Mittelwert der lebenden Feten und der Resorptionen berechnet.

Tabelle 18: Durchschnittliche Zahl der Feten, Resorptionen und Implantationen pro Muttertier.

	G1	G2	G3	G4	G5
durchschnittl. Feten/Muttertier	9,43	10,00	9,86	11,00	9,33
durchschnittl. Resorptionen/ Muttertier	/	0,57	0,29	0,57	/
durchschnittl. Implantationen/ Muttertier	9,43	10,57	10,15	11,57	9,33

Hier zeigt sich, daß die Gruppe 4, in der die Muttertiere mit 6-AN + Thiamin und die Gruppe 2, in der die Muttertiere nur mit 6-AN behandelt wurden, die meisten lebenden Feten hervorbringen.
Dies sind jedoch auch exakt die Gruppen, die die höchsten durchschnittlichen Resorptionen pro Muttertier zeigen.
Auffallend ist weiter, daß sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Gruppe 5, in der physiologische Kochsalzlösung appliziert wurde, keine Resorptionen vorliegen.
Hier ist auch die durchschnittliche Prozentzahl der Feten pro Muttertier fast identisch.

Dieses Ergebnis wird noch verdeutlicht durch die folgende Tabelle, die die prozentuale Häufigkeit lebender Feten und auch die der Resorptionen wiedergibt.

Tabelle 19: Prozentuale Häufigkeit lebender Feten und Resorptionen in den Gruppen.

	G1	G2	G3	G4	G5
Feten/ Muttertier	100%	94,60%	97,18%	95,06%	100%
Resorptionen/ Muttertier	/	5,40%	2,82%	4,94%	/

Aufgrund der durchgeführten Alizarinrot - Alzianblau - Doppelfärbung wurden nun mit Hilfe der Stereolupe die Feten aller fünf Versuchsgruppen dahingehend durchgemustert, ob die Gaumenfortsätze senkrecht oder waagerecht gestellt waren und dementsprechend festgestellt, ob eine Gaumenspalte vorlag oder nicht. (Tabelle 20-24)
(senkrecht = Spalte; waagerecht = keine Spalte)

Tabelle 20: Anzahl der Feten mit / ohne Gaumen - spalten, Gruppe 1

Muttertier Nr.	Palatinalfortsätze senkrecht	/ waagerecht
1	-	11
2	-	10
3	-	7
4	-	9
5	-	11
6	-	10
7	-	8

Tabelle 21: Anzahl der Feten mit / ohne Gaumen- spalten, Gruppe 2

Muttertier Nr.	Palatinalfortsätze senkrecht	/ waagerecht
1	10	-
2	12	-
3	11	-
4	9	-
5	10	-
6	7	-
7	11	-

Tabelle 22: Anzahl der Feten mit / ohne Gaumenspalten, Gruppe 3

Muttertier Nr.	Palatinalfortsätze senkrecht	/ waagerecht
1	9	-
2	9	-
3	11	-
4	11	-
5	9	-
6	11	-
7	9	-

Tabelle 23: Anzahl der Feten mit / ohne Gaumenspalten, Gruppe 4

Muttertier Nr.	Palatinalfortsätze senkrecht	/ waagerecht
1	7	-
2	13	-
3	11	-
4	12	-
5	12	-
6	11	-
7	11	-

Tabelle 24: Anzahl der Feten mit / ohne Gaumenspalten, Gruppe 5

Muttertier Nr.	Palatinalfortsätze senkrecht / waagerecht
1	9 -
2	9 -
3	9 -
4	9 -
5	9 -
6	11 -

Das Ergebnis wird anhand einer Aufschlüsselung dargestellt, wobei jeweils die Gruppe 1 (Kontrollgruppe) mit den einzelnen Versuchsgruppen verglichen wird. (Vier-Felder-Tafeln)

Tabelle 25: Vier-Felder-Tafel
Kontrollgruppe G1 / G2

Gaumenspalte	Gruppe I	Gruppe II	Summe
Ja	0	70	70
Nein	66	0	66
Summe	66	70	136

Tabelle 26: Vier-Felder-Tafel
Kontrollgruppe G1 / G3

Gaumenspalte	Gruppe I	Gruppe III	Summe
Ja	0	69	69
Nein	66	0	66
Summe	66	69	135

Tabelle 27: Vier-Felder-Tafel
Kontrollgruppe G1 / G4

Gaumenspalte	Gruppe I	Gruppe IV	Summe
Ja	0	77	77
Nein	66	0	66
Summe	66	77	143

Tabelle 28: Vier-Felder-Tafel
Kontrollgruppe G1 / G5

Gaumenspalte	Gruppe I	Gruppe V	Summe
Ja	0	56	56
Nein	66	0	66
Summe	66	56	122

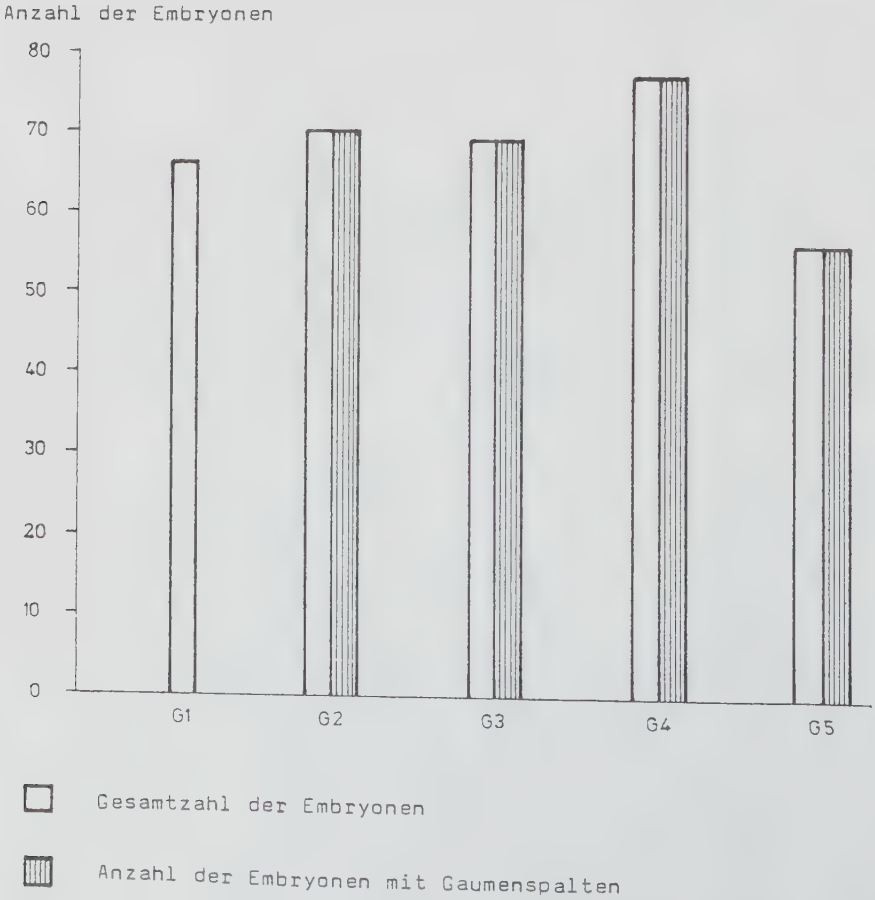
Die Gegenüberstellung zeigt ein deutliches Ergebnis:
Die Gruppen 2 - 5 weisen untereinander keine Signifikanz auf, wobei sie jeweils zu 100% Gaumenspalten aufweisen. Lediglich die unbehandelte Kontrollgruppe steht mit 0% Gaumenspalten den anderen konträr.
Die zusammenfassende Tabelle verdeutlicht dieses Ergebnis: (Tabelle 29)

Tabelle 29: Zusammenstellung aller Embryonen der einzelnen Gruppen mit und ohne Gaumenspalten.

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
Anzahl der Embryonen	66	70	69	77	56
Anzahl der Embryonen mit Gaumenspalten	0	70	69	77	56
in %	0%	100%	100%	100%	100%
Anzahl der Embryonen ohne Gaumenspalten	66	0	0	0	0
in %	100%	0%	0%	0%	0%

Die Graphik (Abbildung 10) stellt das gefundene Ergebnis dar, wobei gleichzeitig gezeigt wird, daß sowohl in der Kontrolle als auch in den Versuchen hinreichend Embryonen ausgewertet sind und somit ein statistisch relevantes Resultat vorliegt.

Abbildung 10 : Absolute Häufigkeit aller Embryonen mit/ ohne Gaumenspalten in der Kontrolle und den Versuchsgruppen.



4 DISKUSSION

Zur Spaltinduktion wurden Wistarratten am Tag 15 der Gestation 9mg/kg KG 6-AN intraperitoneal (i.p.) injiziert. Bei unseren Versuchen konnte mit der gewählten Dosierung eine 100%-ige Spaltfrequenz erreicht werden. Die Gaumenspaltbildung war dabei außer einer allgemeinen Retardierung im Hinblick auf das Wachstum und die Größe in der Regel alleinige Fehlbildung. Somit wurden vergleichbare Verhältnisse wie beim Menschen produziert, wo die Gaumenspaltbildungen auch größtenteils als isoliertes Symptom auftreten.
Auch bei dem als Standardinduktor verwendeten Cortison (FRASER/FAINSTAT,39-1951) tritt außer den Spalten kein generalisierter Mißbildungskomplex auf (GREENE/KOCHHAR, 53-1974).
Bisher ist es bei der Ratte jedoch nicht gelungen,mit Cortison Gaumenspalten hervorzurufen (DOSTAL/JELINEK, 32-1974). Die höhere Empfindlichkeit anderer Laboratoriumsnager wie z.B. der Maus gegenüber der Ratte beruht wahrscheinlich auf einer anderen genetischen und stoffwechselspezifischen Disposition (BIDDLE,8-1980).
Bei den Mäusen sind im Gegensatz zu den Ratten auch Spontanmanifestationen bekannt (PFEIFER/V.KREYBIG, 106-1975). Vergleichbare andere Studien, in denen von METAH Endoxan (96-1975), von NEUMANN Chloramphenicol (100-1976) und von SCHUBERT Röntgenstrahlen (116-1969) sowohl bei Mäuse- als auch bei Rattenfeten als Induktoren von Gaumenspalten verwendet wurden, zeigen einen Anstieg von schweren Allgemeinmißbildungen im Sinne von multiplen syndromartigen Mißbildungskomplexen auf.
Sinnvoll für die Beurteilung von Spalten im Kiefer- und Gesichtsbereich ist es jedoch,nur solche Agentien zur Gaumenspaltinduktion zu verwenden, die keine multiplen Mißbildungskomplexe, sondern fast ausschließlich Gaumen-

spalten hervorrufen, damit ähnliche Bedingungen bzw. Voraussetzungen wie beim Menschen simuliert werden (WESTERMANN,142-1981).

Bei der Analyse der Fetalgewichte, der Plazentagewichte und der festgestellten Gaumenspalten scheint auffällig, daß die Gruppe,in der nur 6-AN appliziert wurde, keine Abweichungen erkennen läßt gegenüber den Gruppen, die zusätzlich mit deproteinisiertem Hämoderivat, Thiamin und physiologischer Kochsalzlösung behandelt wurden. Es stellt sich die Frage, ob durch eine zu hohe Dosierung die teratogene Wirkung des 6-AN so groß ist, daß die Prophylaktika dementsprechend ihre Wirkung nicht entfalten können.

Wie der Vorversuch zeigt, sinkt die Spaltfrequenz unterhalb einer Dosierung von 9mg/kg KG 6-AN unter 100% ab und liegt bei einer Dosis von 8mg/kg KG 6-AN bereits bei 38,9%. Auch bei einer Dosierung von 10mg/kg KG wird zwar eine 100%ige Spaltfrequenz erreicht, jedoch liegen die Gewichte der Versuchsfeten als Zeichen der zunehmenden teratogenen Wirkung des 6-AN bereits deutlich niedriger als bei 9mg/kg KG 6-AN. Die Dosierung wurde somit so gewählt, daß eine Spaltfrequenz von 100% gerade erreicht wird. Nach WESTERMANN 6138-1979) sind eben in diesem Übergangsbereich der vollen Entfaltung teratogener Wirkungen Prophylaxeversuche sinnvoll, da das potentielle Prophylaxemittel ja eben die Schwelle für die Manifestierung der Fehlbildung anheben soll. Der Schwellenwert ist einerseits abhängig von der Anzahl und Gewichtigkeit der pathogenen Gene und andererseits von der Stärke des exogenen Reizes (SCHULZE,121-1982).
Diese auf den Begriff des 'Schwellenwerteffektes' in einem multifaktoriellen System zurückführenden Überlegungen werden von mehreren Autoren unterstützt (GABKA/JÖRGENSEN, 47-1973;GABKA,43-1955;HARFLINGER,59-1978;SCHULZE,121-1982; HILLIG,61-1982).

Daß mit dem Tag 15 auch der ideale Zeitpunkt zur Applikation der Agentien in der fetalen Entwicklung der Ratte genommen wurde, zeigen die bereits gemachten Ausführungen zur frühen/ späten Entwicklungsphase bei der Ratte auf (V.KREYBIG, 81-1965, 84-1975,77-1967). Dennoch sollte man nicht vergessen, daß die Manifestation einer Spalte des primären Gaumens vom teratogenen Initialangriff am Tag 12 der Gestation bis zur Gestaltung der definitiven Gesichtsregion bis zum Tag 17 bei der Ratte sehr schnell verläuft. Die homologen Gestaltungsprozesse dauern beim Menschen zwei Monate, vom 25./26. Tag bis zum Ende des dritten Schwangerschaftsmonats (V.KREYBIG 79-1978). Es scheint so verständlich, daß die geförderten Reparationsvorgänge bei der Ratte in der kurzen Zeit nur unvollständig ablaufen können. Obwohl der Mensch in seiner Empfindlichkeit der Ratte wesentlich näher zu kommen scheint als z.B. der Maus, müssen weiterhin die artspezifischen Besonderheiten berücksichtigt werden (WESTERMANN, 141-1980).

Der Gewichtsvergleich sowohl der Fetalgewichte als auch der Plazentagewichte ergab einen Gewichtsverlust aller Feten der Versuchsgruppen von 31,26% und einen Gewichtsverlust aller Plazenten der Versuchsgruppen von 32,87% gegenüber der Kontrollgruppe, wobei keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Versuchsgruppen untereinander bestehen. Die durchschnittlichen Plazentagewichte jeder Gruppe sind kongruent zu den später jeweiligen Fetalgewichten. Das heißt im selben Maße wie in der Kontrollgruppe die Plazenten höherer Gewichte schwererem Feten zuzuordnen sind, nehmen die Gewichte in sämtlichen Versuchsgruppen im gleichen Verhältnis von Plazenta zu Fetalgewicht ab. Es zeigt sich, daß unabhängig von den applizierten Substanzen eine Gewichtsreduktion des Fetus immer auch von einer Gewichtsreduktion der Plazenta begleitet wird und umgekehrt.

Hinsichtlich der Gewichtsreduktion stellen die Autoren WESTERMANN und MERKER (143-1983) und DIEWERT (27-1979) fest, daß 24 - 36 Stunden nach der Applikation von 6-AN eine Wachstumspause einsetzt, der anschließend wieder die normale Entwicklung der Feten folgt, wobei die einmal erfolgte Retardierung nicht mehr kompensiert wird. Das Ausmaß der allgemeinen Retardierung differiert in Abhängigkeit von der teratogenen Substanz, was zu einem Teil von der pharmakodynamischen Wirkung und zum anderen von einer strengen Dosis-Wirkungsbeziehung abhängt (WESTERMANN/MERKER 141-1980).
Bei der durchschnittlichen Zahl der Feten und der Resorptionen pro Muttertier zeigt der Vergleich der Gruppe 5, in der die Tiere mit NaCl behandelt wurden, zur Kontrollgruppe fast ein identisches Ergebnis. Es liegen im Durchschnitt die gleichen Anzahlen von Feten und keine Resorptionen vor. Dies gibt Anlaß zu der Überlegung, daß die Behandlung mit NaCl zwar keinen Einfluß auf das Absterben von Jungtieren hat, jedoch ein Einfluß vorhanden sein kann, der sich in der Gewichtsretardierung der Plazenten und der Feten ausdrückt.

Anders verhältsich der Einfluß von nur 6-AN und 6-AN+Thiamin, wobei sowohl in der Gruppe 2 als auch in der Gruppe 4 überdurchschnittlich mehr Feten geboren werden, jedoch auch mehr Resorptionen vorliegen. Es zeigt sich, daß die alleinige Gabe von 6-AN im Verhältnis zur Kontrolle mehr Resorptionen hervorbringt. Dieses Verhältnis kann auch durch die Gabe von Thiamin nicht verbessert werden.
Positiv scheint hingegen die Gabe von Actihaemyl auf die durchschnittlichen Resorptionen zu sein, die sich im Vergleich zu den Gruppen 2 und 4 halbieren.
Das die alleinige Gabe von 6-AN eine Erhöhung der Rate an Resorptionen hervorruft, deckt sich mit Angaben vergleichbarer Studien (MURPHY et.al.,99-1957; PINSKY/FRASER,107-1960; JELINEK/PETERKA,67-1977; CHAMBERLAIN,17-1966,16-1975).

Eine Erniedrigung der Resorptionsrate durch das Applizieren von Actihaemyl,vergleichbar in der Größenordnung unseres Versuchs, fanden in ihren Studien auch METAH (97-1976) und SCHUBERT (118-1977) heraus.
Daß sich indes die zusätzliche Gabe von Thiamin in keiner Weise auf die Resorptionsrate auswirkt, steht konträr zu Untersuchungen, die von V.KREYBIG (79-1978,88-1976) veröffentlicht wurden. Die mit Hydroxamsäure induzierten Spalttiere wiesen unter andrem durch die Nachbehandlung mit 3 x 200mg/kg KG Thiamin eine Verringerung der Resorptionsrate auf.

Die Spalthäufigkeit mit 100% durch die Gabe von 6-AN am Tag 15 der Gestation bei Ratten deckt sich mit Angaben von WESTERMANN und MERKER (143-1983) und DIEWERT (27-1979).

Beachtenswert ist, daß die Spaltfrequenz weder durch die Gabe von Actihaemyl, Thiamin noch durch NaCl zu verbessern war.
Allerdings zeigen vergleichbare Studien hierzu auch kein einheitliches Bild:
PEER et.al. (104-1958) berichtet erstmals im amerikanischen Sprachraum von einer Verringerung von vorher induzierten Gaumenspalten durch die Gabe von Vitamin B. Die Spaltfrequenz wurde im Tierexperiment von 85% mit Cortison induzierten Gaumenspalten auf 43% gesenkt. Im deutschen Sprachraum wies GABKA bereits 1962 darauf hin, daß die Möglichkeit prophylaktischer Maßnahmen durch Vitamingaben und sauerstoffaktivierender Medikamente zur Verhinderung von Spaltbildungen auch beim Menschen grundsätzlich gegeben sei (GABKA,41-1964).
Das von ihm verwendete Actihaemyl hatte er vorher tierexperimentell und klinisch bei der Wundheilung untersucht (GABKA,46-1967).

Seit Mitte der sechziger Jahre führt GABKA eine Kombinationsprophylaxe durch, wobei er Patientinnen bei Risikoschwangerschaften täglich Vitamine (Multibionta forte) gibt und zusätzlich vom 30. Schwangerschaftstag bis zum Ablauf des 3. Schwangerschaftsmonats dreimal wöchentlich 5ml Actihaemyl i.m. injiziert (GABKA,47-1973).

In einer Studie von 1975 sind 190 spaltpositive Familien erfaßt, wobei 106 Familien als Kontrollgruppe 252 Kinder hervorbrachten, die 43,3% Spalten aufwiesen. Bei 84 nach GABKA behandelten spaltpositiven Familien kamen 118 Kinder zur Welt, von denen 0% Spalten aufwiesen (GABKA,45-1975).

Bei einer weiteren Veröffentlichung, bei der symptomatische Prophylaxe betrieben wurde, konnten 110 spaltpositive Familien erfaßt werden, die insgesamt 158 Kinder geboren haben; hiervon waren zwei mit Gaumenspalten behaftet, was einem Prozentsatz von 1,26% entspricht (GABKA,48-1980).

Parallel zu GABKA wurden wiederum von PEER et.al. 1963 Versuche zur Senkung der Spaltfrequenz, allerdings nur durch Verabreichung von Vitaminen unternommen. Es wurden 158 spaltpositiven Frauen während der ersten Schwangerschaftsmonate mit Vitaminen behandelt, wobei sich bei den Kindern in 1,8% der Fälle Spalten fanden. Bei 383 spaltpositiven Frauen, die nicht behandelt wurden, waren die Nachkommen mit 6% Spalten behaftet (PEER et.al.,105-1963).

Den Weg der alleinigen Gabe von Vitaminpräparaten geht auch V.KREYBIG. Dabei stützt er sich unter anderem auf von ihm selbst durchgeführte tierexperimentelle Untersuchungen (V.KREYBIG,85-1976;88-1976).

5 Tage nach Ausbleiben der Regelblutung verordnet er täglich die Einnahme einer Tablette Betabion 300mg. Steht fest, daß eine Schwangerschaft besteht, ist die tägliche Einnahme der Tablette Betabion 300mg bis zum Ende der 14. Schwangerschaftswoche fortzusetzen (V.KREYBIG,89-1977).
1978 beschreibt V.KREYBIG die Prävention durch Thiaminbehandlung bei Schwangerschaften, die durch teratogene Erbanlagen belastet waren, wobei in allen 58 Fällen die Kinder regelrecht entwickelt geboren wurden (V.KREYBIG,79-1978).

SCHUBERT konnte 1973 Erfolge mit der Applikation von Serotonin erzielen, wobei er im Tierexperiment zur Entstehung von Gaumenspalten Mäuse radiologisch vorbehandelte. Serotonin erzeugt Hypoxie, wodurch die Bildung aktiver Peroxyde eingeschränkt ist und damit die teratogene Wirkung der Röntgenstrahlung vermindert wird (SCHUBERT,119-1973,116-1969).
SCHUBERT war es 1972 auch, der bei einem Versuch deutlich machte, daß durch Röntgenbestrahlung mit 300 R am 11,5 Gestationstag und dadurch entstandenen 80,25% Gaumenspalten mit der Injektion von Solcoseryl, Vitamin B Komplex oder einer Kombination beider, 5 - 10 Minuten vor der Bestrahlung keine Schutzwirkung zu erzielen ist.
Im gleichen Versuch wies er auf die Schutzwirkung von Solcoseryl in Verbindung mit Turigeran hin. Hierbei wurde die Spaltfrequenz von 80,25% auf 18% gesenkt.
In einer weiteren Studie gelang es mit Cyclophosphamid behandelten Mäusen, neben einer signifikanten Senkung der Mißbildungshäufigkeit allgemein, die Häufigkeit der Gaumenspalten durch den Einsatz von Solcoseryl von 43,75% auf 24,67% zu senken (SCHUBERT,118-1977;120-1982).
NEUMANN verzeichnete mit dem Einsatz von Centrophenoxin, bei durch Endoxan verursachten Spalten im Rattenversuch, eine Verringerung der Mißbildungshäufigkeit (102-1982).
1975 verwendete METAH als Prophylaktikum bei Swiss Mäusen Actihaemyl, um die Spaltfrequenz von 100% erfolgreich zu senken. Die Frequenz der Gaumenspalten konnte bis zu 18%

reduziert werden, wobei gleichzeitig , wie erwähnt, die Zahl der schweren Mißbildungen erhöht wurde und das Actihaemyl nur in so hohen Dosen wirksam war, daß der therapeutische Einsatz unmöglich ist (METAH,96-1975;97-1976).

Man erkennt an diesen Gegenüberstellungen sowohl die unterschiedlichen Ansatzpunkte verschiedener Arbeitsgruppen, als auch die teilweise aufgedeckten Unterschiede in den Ergebnissen.

Es werden daher weitere experimentelle Forschungen in Labor und Klinik nötig sein, um zur Klärung der Ätiologie und Pathogenese der Spaltentstehung sowie zu ihrer Prävention beizutragen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Zur Spaltinduktion wurden Wistarratten (Stamm SW 69) am Tag 15 der Gestation 9mg/kg KG Aminonicotinamid intraperitoneal (i.p.) injiziert. Zu den Prophylaxeversuchen bekamen die schwangeren Ratten zusätzlich am Tag 13 bis zum Geburtstermin in drei Gruppen 2ml/kg KG Actihaemyl, 2ml/kg KG Thiamin und 2ml/kg KG NaCl verabreicht.
Parallel mit dieser Gruppe lief eine völlig unbehandelte Kontrolle und eine am Tag 15 nur mit 6-AN behandelte Versuchsreihe.
Die Feten wurden den Muttertieren am Tag 21 per sectio entnommen und unter dem Stereomikroskop auf äußere Mißbildungen untersucht. Anschließend wurden die Plazenten und die Gewichte der Feten bestimmt. Hierbei zeigte sich bei allen Versuchsgruppen sowohl bei den Plazenten als auch bei den Feten eine signifikante Gewichtsreduktion gegenüber der Kontrollgruppe, wobei die Gruppen untereinander keine statistisch relevanten Veränderungen aufwiesen.

Bei den registrierten Resorptionen fiel auf, daß sowohl die Kontrolle als auch die mit NaCl behandelten Muttertiere keine abgestorbenen Jungtiere hervorbrachten.
Diese Zahl war am größten bei den Gruppen, in denen die Tiere nur 6-AN und 6-AN + Thiamin bekamen und nur halb so groß in der Gruppe, in der 6-AN + Actihaemyl injiziert wurde.

Anhand einer Alizarinrot - Alzianblau - Doppelfärbung wurden die Feten dann dahingehend untersucht, ob die Gaumenfortsätze senkrecht oder waagrecht standen und somit eine Entscheidung auf 'Spalte' oder 'nicht Spalte' getroffen.

Dabei stellte sich heraus, daß sämtliche Feten der behandelten Gruppen zu 100% Gaumenspalten aufwiesen; lediglich die Feten der Kontrolle hatten keine Gaumenspalten .

Es kann daher angenommen werden, daß zumindest im Tierversuch bei 6-AN induzierten Gaumenspalten keine Prophylaxe durch Actihaemyl, Thiamin oder NaCl Gabe zu erreichen ist, während ein gewisser Einfluß auf Plazenta, Fetus und Resorption vorhanden zu sein scheint.

6 LITERATUR

1 ABOU - TARA,N. Experimentell erzeugte Mißbildungen des Kauschädels bei der Ratte durch Behandlung mit verschiedenen Hydrazinderivaten an einzelnen Tagen der vorgeburtlichen Entwicklung. Diss. Hamburg 1975

2 ADHAMI,H. NOACK,W. Histological effects of 6-Mercaptopurin on the fetal rats central nervous system: A light-microscopic study. Teratology 11, S. 297ff, 1975

3 AZEROTH,R. Teratogenetische Vorgänge bei der Maus nach Behandlung mit verschiedenen N-Alkylcarbonsäureamiden und Hydoxamsäuren. Med. Diss. Hamburg 1974

4 BARRACH,H.J. Untersuchungen über die Aktivität einiger Fermente des oxidativen Teils des Pentose-Phosphat-Weges im embryonalen Säugetiergewebes und die Beeinflussung durch 6-Aminonicotinamid. Diss. Berlin 1973

5 BAXTER,H. FRASER,F.D. Production of congenital defects in offspring of female mice treated with cortisone. Mc Gill med. J. 19, S. 245, 1950

6 BEDER,D.E., et.al.
Factors associated with congenital cleft lip and cleft palate in the pacific northwest.
Oral. Surg. 9, S. 1267, 1956

7 BIDDLE,F.G., FRASER,F.D.
Cortisone induced cleft palate in the mouse.A search for the genetic control of the embryonic response trait.
Genetics 85, S. 289, Feb. 1977

8 BIDDLE,F.G.
Palate development in the mouse: A quantitive method thatPermits the estimation of time and rate of palate closure.
Teratology 22, S. 239ff, 1980

9 BIRKENFELD,W.
Über die Erblichkeit der Lippen- und Gaumenspalten.
Arch. Klin. Chir. 141, S.729, 1927

10 BLECHSCHMIDT,E.
Die Entwicklungskinetik des Gesichtsschädels und der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.
3.Inter. Symposium Hamburg 1979, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1982

11 BROCK,N. HOHORST,H.J.
Über die Aktivierung von Cyclophosphamid in vivo und in vitro.
Arzneimittelforschung, 13.Jahrg., H.12, 1963

12 BRUNNEMAN,A.,et.al.
Biosynthese und Wirkung des 6-Aminonicotinamid-Adenindinucleotids (6-ANAD).
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. Pharm. 246, S. 437ff, 1964

13 CARTER,C.D.
The inberitance of common congenital malformations.
Prog.med. Genet. 4, S. 59ff, 1965

14 CARSTEN,P.M.
Die Bedeutung der Muco-Polysaccharide für die Bildung des sekundären Gaumens.
Med. Diss. Berlin 1959

15 CALLAS,G.
WALKER,B.E.
Palate morphogenesis in mouse embryos after x-irradiation.
Anatomical Record 145, S. 61ff, 1963

16 CHAMBERLAIN,J.G.
Prevention of 6-Aminonicotinamide (6-AN) induced cleft palate in rats with pyridine nucleotides.
J.Dent.Res. 54/2, S. 413, 1975

17 CHAMBERLAIN,J.G.
Development of cleft palate induced by 6-Aminonicotinamid late in rat gestation.
Anat. Record 156, S. 31ff, 1966

18 CHAUBE,S.
MURPHY,M.L.
Teratogenetic of hadacidin (A new growth inhibitory chemical) on the rat fetus.
J.Exp. Zool. 152, S. 67, 1963

19 CHAUDRY,A.P.
SHAH,R.M.
Experimental induction of cleft palate in hamster with hydrocortisone.
J.Dent.Res. 51, S. 1516, 1972

20 CHAUDRY,A.P.
SIAR,S.
In vitro study of fusion of palatal shelves in A/jax mouse embryos.
J.Dent.Res. Vol. 46, S. 257ff, 1967

21 COLEMANN,R.D.
Development of the rat palate.
Anatomical Record 151,S. 107ff,1965

22 COPER,H.,et.al.
The influence of adrenegic receptor-blocking agents, amphetamine and 6-Aminonicotinamide on thermo-regulation.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. 270, S. 378ff, 1971

23 COPER,H.
NEUBERT,D.
Einfluß von NADP-Analogen auf die Reaktionsgeschwindigkeit einiger NADP bedürftiger Oxyreduktasen.
Biochem. Biophys.Acta 89, S. 23ff, 1964

24 COPER,H.
HERKEN,H.
Schädigung des Zentralnervensystems durch Antimetaboliten des Nicotin-säureamides.
Dtsch.Med.Wschr. 41, S. 1979, 1963

25 DEGENHARDT,K.H.
GRÜTER,H.J.
Durch Röntgenstrahlen induzierte Entwicklungsstörungen bei Kaninchen-embryonen.
Z.Naturforsch. 14b, S. 753ff, 1959

26 DIETRICH,L.S.
FRIEDLAND,I.M.
Pyridine nucleotide metabolism: mechanism of action of the niacin antagonist, 6-Aminonicotinamide.
J.Biol.Chem. 233, S. 964ff, 1958

27 DIEWERT,V.M.
Correlation between mandibular retrognathia and induction of cleft palate with 6-Aminonicotinamide in the rat.
Teratology 19, S. 213ff, 1979

28 DIEWERT,V.M.
PRATT,R.M.
Selective inhibition of mandibular growth and induction of cleft palate by diazo-oxo-norleucin in the rat.
Teratology 20, S. 37ff, 1979

29 DOSTAL,M.,et.al.
Critical period of cleft palate induced by small doses of cortisone.
Folia Morphologica No.2,Vol.27,1970

30 DOSTAL,M.
JELINEK,R.
The morphogenesis of cleft palate induced by exogenous factors(II).
Acta Chirurgiae Platicae 12,S.4,1970

31 DOSTAL,M.
JELINEK,R.
Morphogenesis of cleft palate induced by exogenous factors (IV).
Folia Morphologica No.2,Vol.XIX, 1971

32 DOSTAL,M.
JELINEK,R.
Cleft palate and normal development of secondary palate in the rodent embryo.
Folia Morphologica Prog. 22/1,S.28ff 1974

33 FAINSTAT,T.
Cortisone induced congenital cleft palate in rabbits.
Endocrinology 55, S. 502ff, 1954

34 FARKAS,L.G.
LINDSAY,W.K.
Ear morphology in cleft lip and palate anomaly.
Arch.Oto-Rhino-Laryng 206, S. 57ff, 1973

35 FLEISCHMANN,A.
Neue Erfahrungen mit Gesichtsspalten bei Tier und Mensch.
Sitz.Berh.Phys.Med.Soz. Erlangen 69, S. 315ff, 1937

36 FOGH-ANDERSEN,P. Inberitance of harelip and cleft palate.
Nyt Nordisk Vorlag-Arnold Busch, Copenhagen 1942

37 FOGH-ANDERSEN,P. Epidemiology and etiology of clefts.
Birth Defects 7, S. 50ff, 1971

38 FOGH-ANDERSEN,P. Genetic and non-genetic factors in etiology of facial clefts.
Scand.J.Plast.and Reconstr. Surg. 1, S. 22, 1967

39 FRASER,F.C.
FAINSTAT,T. Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone.
Pediatrics 8, S. 527ff, 1951

40 FRITZ,H.
HESS,R. The effect of chloramphenicol on the prenatal development of rats, mice and rabbits.
Toxicol. and Appl.Pharmacol. 19, S.667ff, 1971

41 GABKA,J. Hasenscharten und Wolfsrachen Entstehung, Behandlung und Operations verfahren .
Walter De Gruyter Verlag,Berlin 1964

42 GABKA,J. Zur Versorgung fetaler Gesichts-spalten.
Dtsch. Zahn-Mund-und Kieferheilkunde Bd.28,H.7/8, S. 294ff, 1958

43 GABKA,J. Zur Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.
Fortschritte Kiefer-und Gesichts-chirurgie 1, S. 9ff, 1955

44 GABKA,J. Allgemeine Mißbildungs-Ätiologie unter besonderer Berücksichtigung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Dtsch.Zahn-Mund-und Kieferheilkunde Bd. 20, H. 9/10, S.381ff, 1954

45 GABKA,J. Ist eine Prävention gegen das Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten möglich? ZM 16,S. 762ff, 1975

46 GABKA,J. Actihaemyl in der Kiefer-und Gesichtschirurgie unter Berücksichtigung tierexperimenteller Ergebnisse. Med.Monatsschrift Jahrg.21,H.4,1967

47 GABKA,J. JÖRGENSEN,G. Erfahrungen in der Prophylaxe von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten unter besonderer Berücksichtigung genetischer Gesichtspunkte. Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie 16/17, 1973

48 GABKA,J. Symptomatische Prophylaxe mit Actihaemyl (Solcoseryl) und Polyvitaminpräparaten zur Verhinderung multifaktoriell vererbbarer Erkrankungen. Arch.Arzneitherapie S. 154, 1980

49 GIBBINS,J.R. An electron microscopic study of the normal epthelium of the palate of th albino rat. Arch.Oral.Biol.Vol. 7, S. 287, 1962

50 GIBSON,J.E. BECKER,B.A. The teratogenetic of cyclophosphamid in mice. Caucer research 28,S.475ff, 1968

51 GOLDSTEIN,M.,et.al. Genetically determined organ specific responses to the teratogenetic action of 6-Aminonicotinamid in the mouse. Genet.Res.Camb. 4, S. 258ff, 1963

52 GREENE,R.M. KOCHHAR,D.M. Spatial relations in the oral cavity of cortisone. Treated mouse fetuses during the time of secondary palate closure. Teratology Vol. 8, No. 2, 1973

53 GREENE,R.M. KOCHHAR,D.M. Some asoects of corticosteroid induced cleft palate:A review. Teratology Vol. 11, 1974

54 GREENE,R.M. KOCHHAR,D.M. Surface coat on the epthelium of developing palatine shelves in the mouse as revealed by electro microscopy. J.Embryol.Exp.Morph. 31,S. 683ff, 1974

55 GREBE,H. Gene und Phänokopien in der Ätiologie menschlicher Mißbildungen. Ac.Gen.Med. XXX, 1954

56 HAWARD,A.F. Ultrastructural changes in the epithelium during fusion of the palatal processes in rats. Arch.Oral.Biol.Vol. 14, S.661ff,1963

57 HACKENBERGER,I. V.KREYBIG,TH. Vergleichende teratologische Untersuchungen bei der Maus und bei der Ratte. Arzneimittelf. 15, S. 1456ff, 1965

58 HARTWIG,S. Morphometrische Analyse mittels Quantimet 720 der Dosis-Wirkungsbeziehung von Cyclophosphamid und Azathioprin an der intrauterinen Entwicklung des Schädelskeletts von Wistarratten.
Diss. Berlin 1977

59 HARFLINGER,S. Der heutige Stand der Vererbungsforschung bei Lippen-Kiefer- und Gaumenspalten.
Med.Diss. Marburg 1978

60 HERKEN,H.,et.al. Brain disorders induced by pharmacological blockade of the pentose phosphat pathway.
Biochem.Biophys.Res.Commun. 36, S. 93ff, 1969

61 HILLIG,U. Zum derzeitigen Stand der humangenetischen Forschung bei der Beurteilung der Spaltbildungen des Gesichtes.
In: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Hrsg. H.Pfeifer, Thieme Verlag Stuttgart 1982

62 HIS,W. Beobachtungen zur Geschichte der Nasen- und Gaumenbildung beim menschlichen Embryo.
Abh.Sächs.Ges.Wiss.Math.Phys. Kl. 27, S. 349ff, 1901

63 HIS,W. Die Entwicklung der menschlichen und tierischen Physiognomien.
Arch.Anat.Entwicklungges. 108, S. 459ff, 1938

64 HOCHSTETTER,F. Über die Bildung der inneren Nasengänge oder primitiven Choanen. Verh.Anat.Ges.(Anat .Anz.Suppl.) 6, S. 145ff, 1891

65 HOCHSTETTER,F. Über die Bildung der primitiven Choanen beim Menschen. Verh.Anat.Ges.(Anat.Anz.Suppl.) 7, S. 181ff, 1892

66 HOCHSTETTER,F. Über die Entwicklung der Formverhältnisse des menschlichen Antlitzes. S.-B.Öst.Akad.Wiss.Math.-Naturw.Kl. Denkschrift 109,5.Abh.Springer 1953

67 JELINEK,R. PETERKA,M. The role of the mandible in mouse palatal development revisited. Cleft Palate J.Vol. 14,No.3, S. 211, 1977

68 JIRSAKOVA,A.,et.al. Genetical aspects in experimental induction of cleft palate by cortisone in inbred strains of mice. Acta Chirurgiae Plasticae 12, S. 1ff, 1970

69 JONES,K.L.,et.al. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. Laucet I,S. 1267ff, 1973

70 JÖRGENSEN,G. Genetische Analyse von Krankheiten mit multifaktorieller (polygenen) Basis. Der Landarzt 43,S. 852ff, 1967

71 JUSKO,W.J. Pharmacodynamic principels in chemical teratology:Close effect relationships. J.Pharmacol.Exp.Therap. 183, S. 468ff, 1972

72 KALTER,H.
WARKANY,J.
Experimental production of congenital malformation in strains of inbred mice by maternal treatment with hypervitaminosis A.
Amer.J.Path. 38, S. 1ff, 1963

73 KERNAHAN,D.A.
STARK,R.B.
A new classification for cleft lip and cleft palate.
Plast.Reconstr.Surg. 22, S. 435ff, 1958

74 KREYBIG,TH.VON
Zur Wirkung der Teratogenen auf frühe Stadien der vorgeburtlichen Entwicklung der Ratte.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Exp.Path. Pharm. 252,S.196ff, 1965

75 KREYBIG,TH.VON
Zur Embryonalpathologie der Laboratoriumsratte.
Arzneimittelf. 1965

76 KREYBIG,TH.VON
Kritische Phasen der Embryonalentwicklung bei der Ratte in ihrer Bedeutung für die Prüfung teratogener Wirkungen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Exp.Path. Pharm. 247, S. 364ff, 1964

77 KREYBIG,TH.VON
Phasenspezifität in der chemischen Teratogenese bei Ratten.
Verh.Anat.Ges. Ergänzungsheft Bd.130 Anat.Anz. 7, 1967

78 KREYBIG,TH.VON
PREUSSMANN,R.
Chemische Konstitution und teratogene Wirkung der Ratte III.Hydrazine und Hydrazide.
Arzneimittelf. 20, S. 363ff, 1970

79 KREYBIG,TH.VON
Zur Verhütung der Teratogenität von Hydroxyharnstoff durch Nachbehandlung mit Thiamin (Vitamin B1) bei der Ratte.
Dtsch.Zahn-Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 2, S. 154ff, 1978

80 KREYBIG,TH.VON SCHMIDT,W.
Zur chemischen Teratogenese bei der Ratte.
Arzneimittelf. 16. Jahrg., H.8, S.989ff, 1966

81 KREYBIG,TH.VON
Die teratogene Wirkung von Cyclophosphamid während der embryonalen Entwicklungsphase bei der Ratte.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Exp.Path. Pharm. 252, S. 173ff, 1965

82 KREYBIG,TH.VON
Tierexperimentelle Teratologie und Arzneimittelprüfung.
Med.Klinik Nr. 37, Jahrg. 61, 1966

83 KREYBIG,TH.VON
Carcinogenese und Teratogenese.
Arzneimittelf. 20. Jahrg.,H. 5, 1970

84 KREYBIG,TH.VON
Entstehung von Mißbildungen aus inneren und äußeren Ursachen.
U&S Taschenbücher, 1975

85 KREYBIG,TH.VON
Zur Teratologie der Hydroxamsäuren.
Med. Klinik Nr 20, S. 844, 1976

86 KREYBIG,TH.VON,et.al.
Chemische Konstitution und teratogene Wirkung bei der Ratte.
Arzneimittelf. 18, S. 645, 1968

87 KREYBIG,TH.VON, SCHMIDT,W.
Chemisch induzierte Fetopathien bei der Ratte.
Arzneimittelf.17.Jahrg.,H.9, 1967

88 KREYBIG,TH.VON
Beeinflussung der Teratogenität von Hydroxamsäuren durch Thiamin (Vitamin B1) bei der Ratte. Zeitschrift f. Kinderchir. Bd.19, H.4, 1976

89 KREYBIG,TH.VON
Merkblatt zum Schutz des werdenden Lebens.
Therapie der Gegenwart 116,S.1921f, 1977

90 KRIENS,O.
Die Induktion von Gaumenspalten bei Mäusen und ihre Auswirkung auf das primordiale Knorpelskelett des Kopfes.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie 16/17, 1973

91 KRÖGER,H.,et.al.
Prevention of the teratogenetic effect of 6-Aminonicotinamide in chick embryos by nicotin acid and L-methionine.
Arzneimittelf./Drug Res. 11, S.1903f, 1980

92 KURY,G.,et.al.
Teratogenetic effects of some purine analogues on fetal rats.
Arch.Path.Vol. 86, 1969

93 LANGE,G.
Familienuntersuchungen über die Erblichkeit metrischer und morphologischer Merkmale des äußeren Ohres.
Z.Morph.Anthr. 57, S. 111ff, 1966

94 LANGMANN,J.
Medizinische Embryologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977

95 LEIBER,B.
OLBRICH,G.
Embryopathisches Alkoholismus-syndrom (Embryopathica alkoholica). Machr.Kinderheilk.124,S.43ff, 1976

96 METAH,D.
Actihaemyl-Prophylaxe an experimentell erzeugten Gaumenspalten von Swiss-Mäusen. Diss.Hannover , 1975

97 METAH,D.
Mißbildungsprophylaxe durch Actihaemyl (Ein Tiermodell). Dtsch.Zahnärztl. Z. 31, S. 661ff, 1976

98 MERKER,H.J.
GÜNTHER,TH.
Die elektronenmikroskopische Darstellung von Glycosaminoglykanen im Gewebe mit Rutheniumrot. Histochem. 34,S.293ff, 1973

99 MURPHY,M.L.,et.al.
Comparsion of teratogenetic chemicals in the rat and chick embryos. Pediatrics 19, S. 701ff, 1957

100 NEUMANN,H.J.
Die Wirkung von Chloramphenicol auf die vorgeburtliche Entwicklung der Ratte. Dt.Gesundh.Wesen 31,S.1181ff, 1976

101 NEUMANN,H.J.
Klinische ätiologische und tierexperimentell-teratologische Untersuchungen zur Ätiologie von Mißbildungen unter besonderer Berücksichtigung der Lippen-Kiefer-Gaumen-Segel-Spalten. Stomatol.DDR 31,S. 82ff, 1981

102 NEUMANN,H.J. Tierexperimentelle Studie zur Mißbildungsprophylaxe mit Centrophenoxin. Otsch. Zahn-Mund-Kiefer- und Gesichtschir. 6, S. 25ff, 1982

103 PETERS,S. STRASSBURG,M. Erzeugung von Gaumenspalten durch Lärm und Hunger. DZZ 23, H. 8, 1968

104 PEER,L.A.,et.al. Induction of cleft palate in mice by cortisone and its reduction by vitamins. Int.Coll.Surg. 30,S.249ff,1958

105 PEER,L.A.,et.al. Vitamin deficiency as a cause for birth deformities. Plast.Surg.experta Med.Foundation S.274ff, Amsterdam 1963

106 PFEIFER,G. KREYBIG,TH.VON Über die Entstehung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten beim Menschen und im Tierexperiment. Z.Kinderchir. Grenzgebiete 16, S. 358ff, 1975

107 PINSKY,L. FRASER,F.C. Congenital malformations after a two hour inactivation of nicotinamide in pregnant mice. Brit.Med. J. 2, S.195ff, 1960

108 REEVE,W.L.,et.al. In vitro closure of the rat palate. J.Dent.Res.Vol.45, S.1375ff, 1966

109 REZNIK,G.
HECHT,J.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Prophylaxe von Gaumenspalten und anderen Mißbildungen im Kopfbereich.
Dtsch. Zahnärztl.Z. 32, S. 189ff, 1977

110 RITTER,W.
Durch Röntgenstrahlen induzierte Kopfmißbildungen bei Mäuseembryonen.
Dtsch. Zahnärzteblatt 27,S.244ff, 1963

111 SANDERS,J.
Inberitance of harelip and cleft palate.
Genetica 15, S. 433ff, 1934

112 SALLAND,TH.,et.al.
Cortison als teratogenes Agens bei der Gaumenspaltentwicklung.
Elektronen-Mikroskopische Untersuchungen.
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten:3.Int. Symposium, Hamburg 1979, Georg Thieme Verlag,Stuttgart 1982

113 SCHLOTE,H.H.
Lippen-Kiefer-und Gaumenspaltformationen bei der Ratte nach Intoxikation mit verschiedenen Hydroxamsäurederivaten in unterschiedlichen Stadien der embryonalen Entwicklungsphase.
Diss.Hamburg 1974

114 SCHMID,W.
Pränatale genetische Diagnostik.
Eine Standortbestimmung unter besonderer Berücksichtigung der Züricher Erfahrungen.
Schwei.Rundschau Med.64,S. 612ff, 1975

115 SEEGMILLER,R.E.
FRASER,F.C.
Mandibular growth retardation as a cause of cleft palte in mice homozygous for chondrodysplasia gene.
J.Embryol.Exp.Morph. 38, S. 227ff, 1977

116 SCHUBERT,J.
Experimentelle Gaumenspalten durch Röntgenbestrahlung und der Einfluß von Serotonin als Strahlenschutzstoff.
Med.Diss.Leipzig 1969

117 SCHUBERT,J.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der medikamentösen Prophylaxe kongenitaler Spaltbildungen (1.Mitteilumg).
Dtsch.Zahn-Mund-und Kieferheilk.
Bd.59, H.7/8, 1972

118 SCHUBERT,J.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der medikamentösen Prophylaxe kongenitaler Spaltbildungen (2.Mitteilung).
Dtsch.Zahn-Mund- und Kieferheilk.
Bd.65, H.6, S.638ff, 1977

119 SCHUBERT,J.
Serotonin als Strahlenschutzstoff bei experimentell erzeugten Gaumenspalten durch Röntgenstrahlung.
Radiol.Radiotherapie 14,S.577f,1973

120 SCHUBERT,J.
Prevention of experimentally induced cleft palate in mouse.
Cleft Palte J.18,S.83ff, 1982

121 SCHULZE,CH.
Lehrbuch der Kieferorthopädie ,Bd.3
Quintessenz Verlag 1982

122 SCHMITZ,R.,et.al. Normales und pathologisches Wachstum des Kauschädels bei Ratten. Fortschr.Kiefer-und Gesichtschir. XVIII, S. 78ff, 1974

123 SCHMITZ,R.,et.al. Chemisch erzeugte Mißbildungen des Kauschädels bei Versuchstieren (I). Dtsch.Zahn-Mund-und Kieferheilk. Bd.59, H.11/12, 1972

124 SCHMITZ,R.,et.al. Chemisch erzeugte Mißbildungen des Kauschädels bei Versuchstieren (II). Dtsch.Zahn-Mund-und Kieferheilk. Bd.60, H.4, 1973

125 SHAW,R.M. TRAVILL,A.A. Light and electron microscopic observation on hydrocortisone induced cleft palate in hamsters. Am.J.Anat. 145,S.149ff,1975

126 SMILEY,C.R. KOCH,W.E. Fine structure of mouse.Secondary palate development in vitro. J.Dent.Res. 50,S. 1671ff, 1971

127 SOUCHON,R. Surface coat of the palatal shelf epithelium during palatogenesis in mouse embryos. Anat.Embryol. 147, S.133ff, 1975

128 SPAIN,K.M.,et.al. Cleft palate induction:quantitative studies of ^{3}H corticoids in A/Jax mouse tissus after maternal injection of ^{3}H cortisol. J.of Dent.Res.Vol.54,No.5,S.1069, 1975

129 STELLMACH,R.
SCHETTLER,D.
Betrachtungen zum Robin-Syndrom und kephalometrische Untersuchungen bei 12 Behandlungsfällen.
Dtsch.Zahn-Mund-und Kieferheilk.
49, S. 137ff, 1967

130 STREAU,L.P.
PEER,L.A.
Stress as an etiologie factor in the development of cleft palate.
Plast.Reconstr.Surg. 18,S.1ff, 1956

131 TÖNDURY,G.
Über die Genese der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.
Fortschritte der Kiefer-und Gesichtschir. ,Bd.1, 1955

132 TYAN,M.L.
MILLER,K.K.
Genetic and environmental factors in cortisone induced cleft palate.
Proceedings of the society for experimental biology and medicine 158, S. 618ff, 1978

133 TRASLER,D.G.,et.al.
A selection experiment for distinct types of 6-Aminonicotinamide induced cleft lips in mice.
Teratology 18, S. 49ff, 1978

134 TURBOW,M.M.
CHAMBERLAIN,J.G.
Direct effects of 6-Aminonicotinamide on the developing rat embryo in vitro and vivo.
Teratology 1, S. 103ff, 1968

135 VEAU,V.
Hasenscharten menschlicher Keimlinge auf der Stufe 21 - 33mm SSL.
Z.Anat.Entwicklungsgeschichte 108, S. 459ff, 1938

136 WALDEYER,A. Anatomie des Menschen,2.Teil. Walter De Gruyter, Berlin 1975

137 WALKER,B.E. FRASER,F.C. Closure of the secondary palate in three strains of mice. J.of Embryol. and Exp. Morph. Vol. 4,Part.2,S. 176ff, 1956

138 WESTERMANN,U. Die Wirkung von 6-Mercaptopurin auf die Unterkieferentwicklung bei der Ratte. Diss.Berlin 1979

139 WESTERMANN,U. Über den Einfluß der Unterkiefer-entwicklung auf die Entstehung von Gaumenspalten im Tierexperiment. Dtsch.Zahnärztl.Z. 37, S.375ff, 1982

140 WESTERMANN,U. MERKER,H.J. Die Darstellung der Kraniobasis mit Hilfe der Knorpel-Knochenfärbung bei tierexperimentell induzierten Gaumenspalten. Dtsch.Zahn-Mund-und Kiefer-Gesichts-chir. 6, S. 283ff, 1982

141 WESTERMANN,U. Untersuchungen zur Prävention von Gaumenspalten im Tierexperiment und deren Übertragbarkeit auf klinische Belange. Vortrag d.6.Jahreskongress der Int. Gesellschaft f. Präventivmedizin, Berlin 1980

142 WESTERMANN,U.
Das Wachstumsverhalten des Unterkiefers von Rattenembryonen unter dem Einfluß teratogener Substanzen. Verh.Anat.Ges. 75, S. 49ff, 1981

143 WESTERMANN,U.
MERKER,H.J.
Morphologische Untersuchungen zur Entstehung und Prophylaxe von Spaltbildungen im Kiefer-Gesichts-Bereich.
In: Experimentelle Mund-Kiefer-Gesichtschir.,Mikrochirurgische Eingriffe, Tagungspräsident: W.Hoppe, Thieme Verlag Stuttgart,Bd.XXVIII, S.120ff, 1983

7 LEBENSLAUF

Name:
Wolfgang - Johannes Sattler
Geburtstag und -ort:
08.09.1953 in Illerberg, Kr. Neu - Ulm
Eltern:
Josef Sattler (Bergbaudiplomingenieur) und
Frau Sigrid geb. Zickler
Ehefrau / Kind:
Petra geb. Vollmer (Lehrerin) und Philipp-Marcus, geb. 01.02.1983
Schulbildung:
Ostern 1960 - 1965 Grundschule Hermann-Claudius, Marl
August 1965 - 1967 Albert-Schweizer Gymnasium, Marl
August 1967 - 1969 Christopherus Internat und Realschule, Versmold
August 1969 - 1974 Freiherr-vom-Stein Gymnasium, Recklinghausen
Juni 1974 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
Wehrdienst:
Sepember 1974 - September 1976, beim 4.LAR Diepholz, Goslar und Iserlohn
Studium:
Sommersemster 1977 - Sommersemster 1982: Studium der Zahnmedizin an der Freien Universität Berlin,
April 1978 - Naturwissenschaftliche Prüfung
Oktober 1979 - Zahnärztliche Vorprüfung
November 1982 - Staatsexamen
16.12.1982 - Erhalt der Zahnärztlichen Approbation
Tätigkeit nach dem Staatsexamen:
Seit Mai 1983 : Ausbildungsassistent in einer zahnärztlichen Praxis, Marl

Herrn Prof. Dr. Dr. Stellmach danke ich für die
Überlassung des Themas.

Frau Dipl. Ing. K.Schmidt vom Institut für Statistik
im Klinikum Steglitz, Leiter Prof. Fuchs, danke ich
für die Beratung bei der Auswertung der Versuchsergebnisse.

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. Dr. Westermann
aussprechen, der viele Stunden opferte, um mir mit Rat
und Tat bei der Erstellung der Arbeit zur Seite zu stehen.

Zuletzt aber nicht weniger herzlich danke ich
meiner Frau für das Tippen der Arbeit.